



# Комплемент-блокирующая терапия при акушерских тромботических микроангиопатиях

Коротчаева Ю.В.

Всероссийский образовательный форум «Теория и практика анестезии и интенсивной терапии: мультидисциплинарный подход»  
г. Екатеринбург, 17-18 октября 2019 г.

# Акушерская ТМА

## Клинико-лабораторные проявления ТМА

- *Микроангиопатическая гемолитическая анемия*
- *Тромбоцитопения*
- *Органное поражение (ОПП, дыхательная недостаточность, поражение ЦНС, сердца, печени и др)*

Преэклампсия/HELLP

Сепсис

КАФС

аГУС

ТТП



# Схема активации комплемента

Комплемент - древняя защитная система

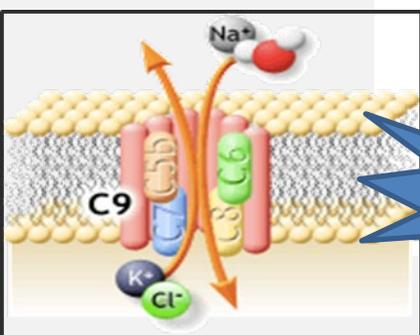
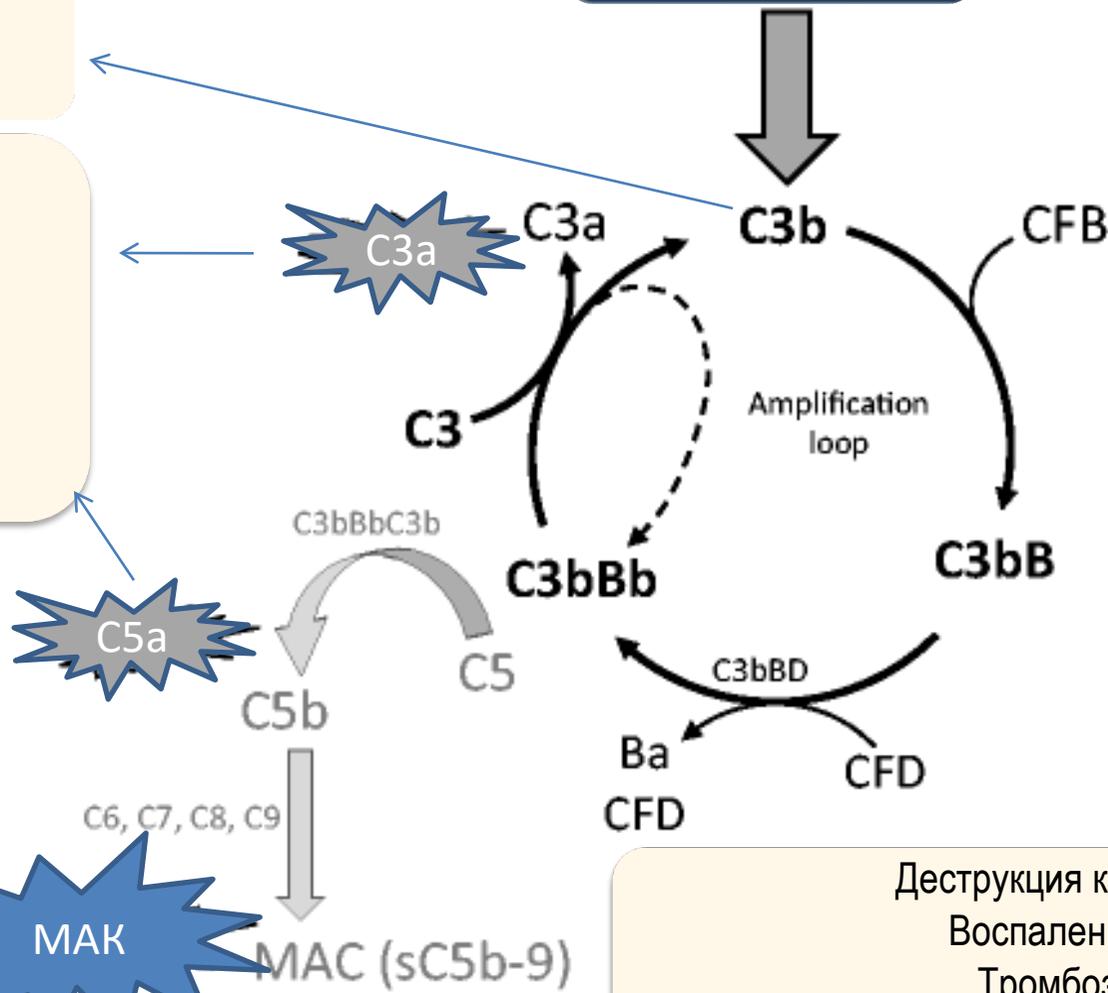


**C3b**

- Прямая /непрямая опсонизация

**C3a, C5a**

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



**МАК**

Деструкция клеток  
Воспаление  
Тромбоз

# Атипичный гемолитико-уремический синдром:

Хроническое системное заболевание генетической природы с прогрессирующим течением и неблагоприятным прогнозом. В его основе лежит хроническая неконтролируемая активация комплемента, ведущая к генерализованному тромбообразованию в сосудах МЦР - так называемой комплемент-опосредованной ТМА

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

- У 21% (21/100) женщин с аГУС заболевание дебютировало во время беременности или после родов
- У 80% развивается после родов
- У 62% (13/21) пациенток с аГУС в течение первого месяца после манифестации ТМА развилась терминальная ХПН
- Материнская смертность достигает 50-60%

## Классификация аГУС:

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

**Familial hemolytic uremic syndrome with occurrence in the postpartum period.**

Barbullushi M, Idrizi A, Spasovski G.

Saudi J Kidney Dis Transpl. 2017 Nov-Dec;28(6):1427-1431. doi: 10.4103/1319-2442.220859.

- **Случай №1**

В августе 1990 у 28-летней женщины была диагностирована послеродовая ТМА:

- ✓ гемоглобин 92 г/л
- ✓ тромбоциты 110 тыс в мкл
- ✓ шизоциты +
- ✓ ОПП: креатинин 2,7 мг/дл, анурия

коагулограмма N

АНФ отр., АТ к ДНК N, АНЦА отр, РФ отр

- Биопсия почки: ТМА
- Лечение: аспирин 100 мг, дипиридамол 25 мг, преднизолон 50 мг в/в, ГД, ПО (1,5 л объема плазмы) №4 с
- В динамике: нормализация гематологических, почечных показателей

**Диагноз: послеродовый аГУС**

*Familial hemolytic uremic syndrome with occurrence in the postpartum period.*

*Barbullushi M, Idrizi A, Spasovski G.*

*Saudi J Kidney Dis Transpl. 2017 Nov-Dec;28(6):1427-1431. doi: 10.4103/1319-2442.220859.*

- **Случай №1**

В 1993 г (31 г) – 2-я беременность (б/о). После родов – острая ТМА.

- ✓ гемоглобин 98г/л коагулограмма N
- ✓ тромбоциты 120 тыс в мкл
- ✓ шизоциты +
- ✓ ОПП: креатинин 2,2 мг/дл, анурия

Лечение: аспирин, дипиридамол, преднизолон в/в, ПО, ГД

В динамике: ХБП. АГ.

- В 2003 г, через 10 лет после второго эпизода Гус развилась терминальная почечная недостаточность, начато лечение программным гемодиализом
- В 2008 г (48 л) ОНМК.

**Familial hemolytic uremic syndrome with occurrence in the postpartum period.**

*Barbullushi M, Idrizi A, Spasovski G.*

*Saudi J Kidney Dis Transpl. 2017 Nov-Dec;28(6):1427-1431. doi: 10.4103/1319-2442.220859.*

• **Случай №2 (дочь пациентки №1)**

26 лет. После 1-ых родов – ТМА

- ✓ *ОПП (гиперкреатининемия, анурия)*
- ✓ *Анемия*
- ✓ *Тромбоцитопения*
- ✓ *↓СЗ*

Лечение: ПО (60 мл/кг) №3, гидрокортизон (250 мг).

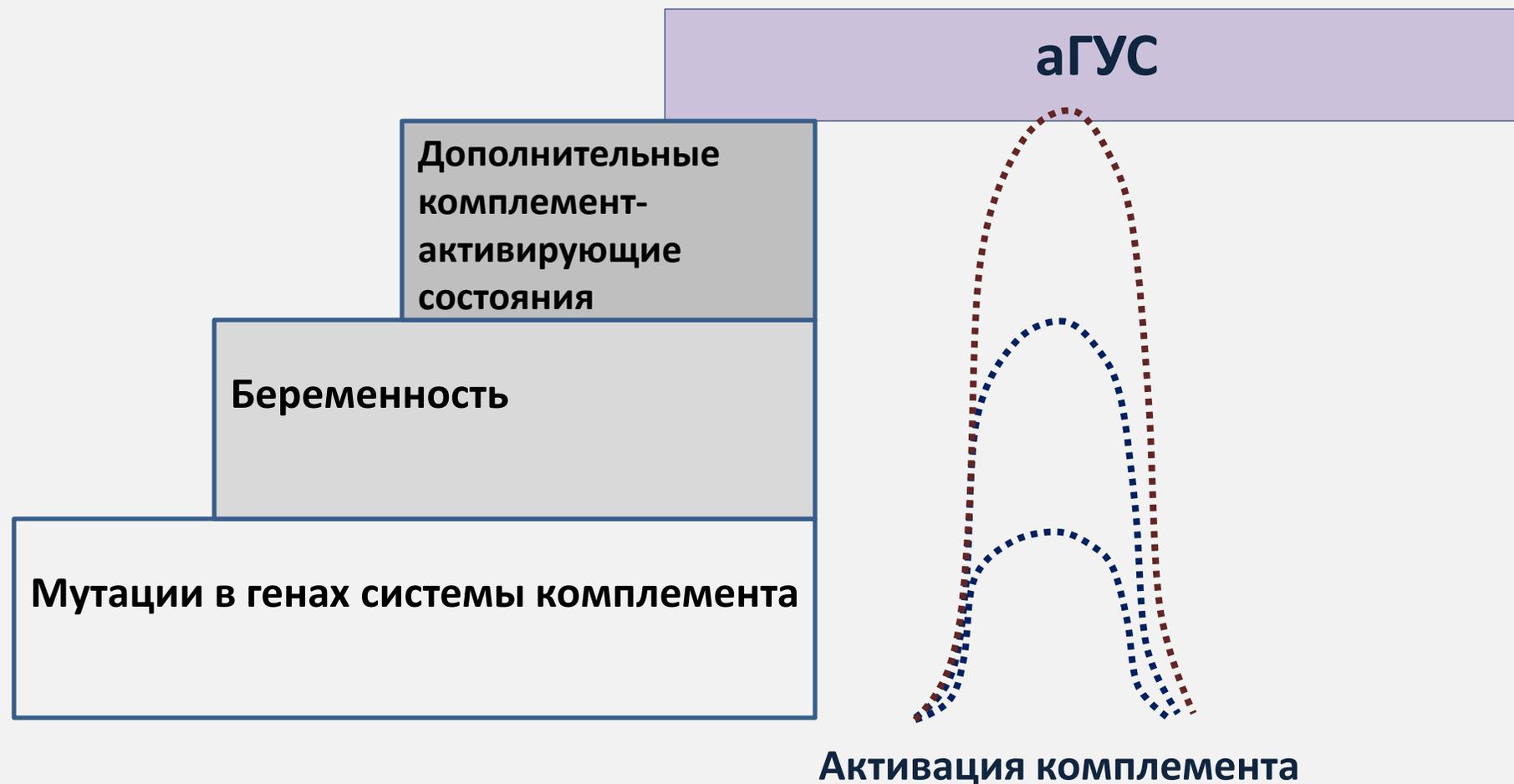
Через 15 дней от дебюта заболевания: купирование гемолиза, улучшение функции почек.

От проведения биопсии почки пациентка отказалась.

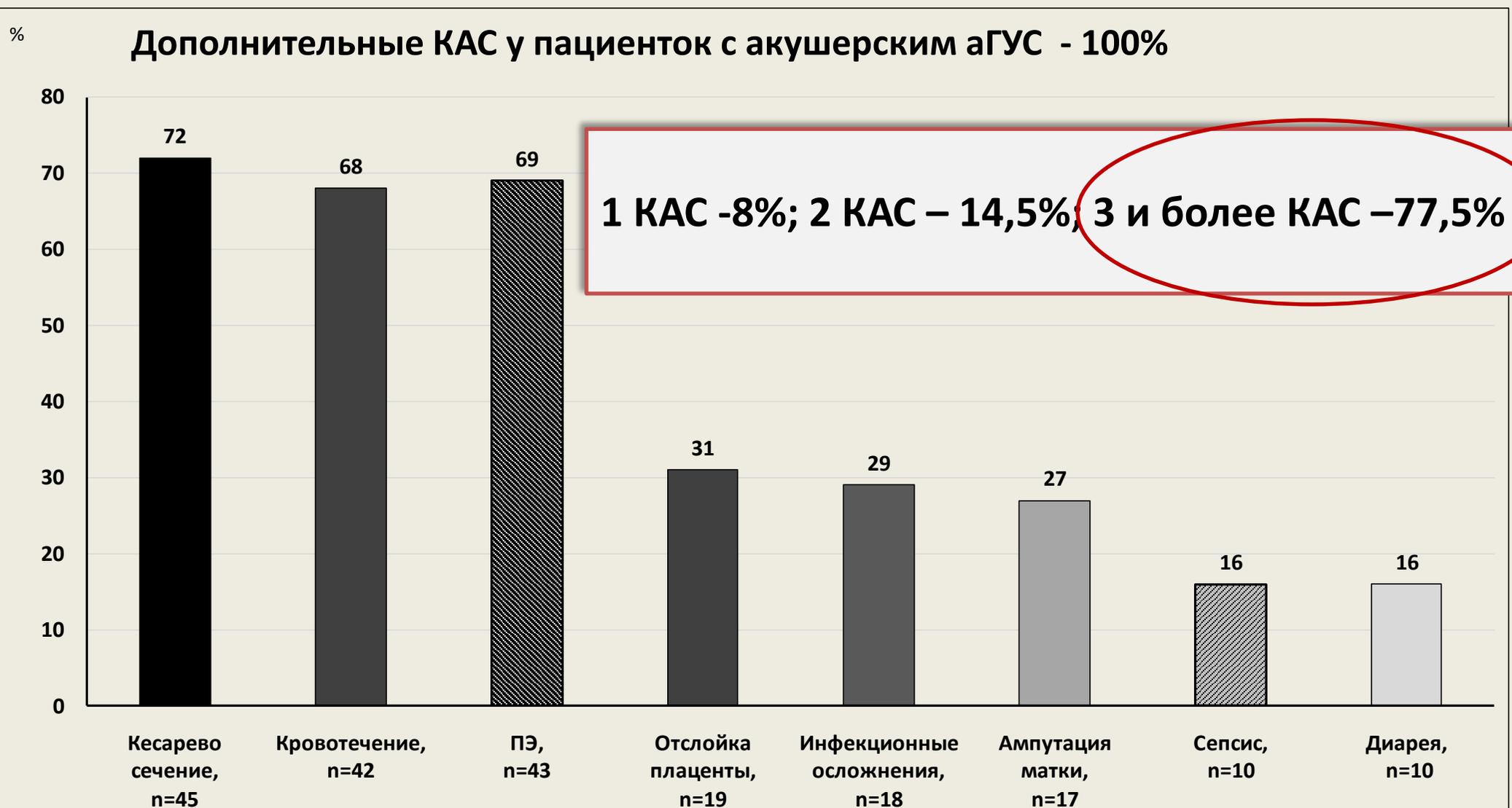
При генетическом исследовании  
обнаружен полиморфный вариант гена  
CFH1

**Диагноз: послеродовой аГУС**

# Факторы, способствующие развитию акушерского аГУС



# Дополнительные комплемент-активирующие состояния на заключительном этапе беременности (n=61)



# Акушерская ТМА

## Клинико-лабораторные проявления ТМА

- *Микроангиопатическая гемолитическая анемия*
- *Тромбоцитопения*
- *Органное поражение (ОПП, дыхательная недостаточность, поражение ЦНС, сердца, печени и др)*

Преэклампсия/HELLP

Сепсис

КАФС

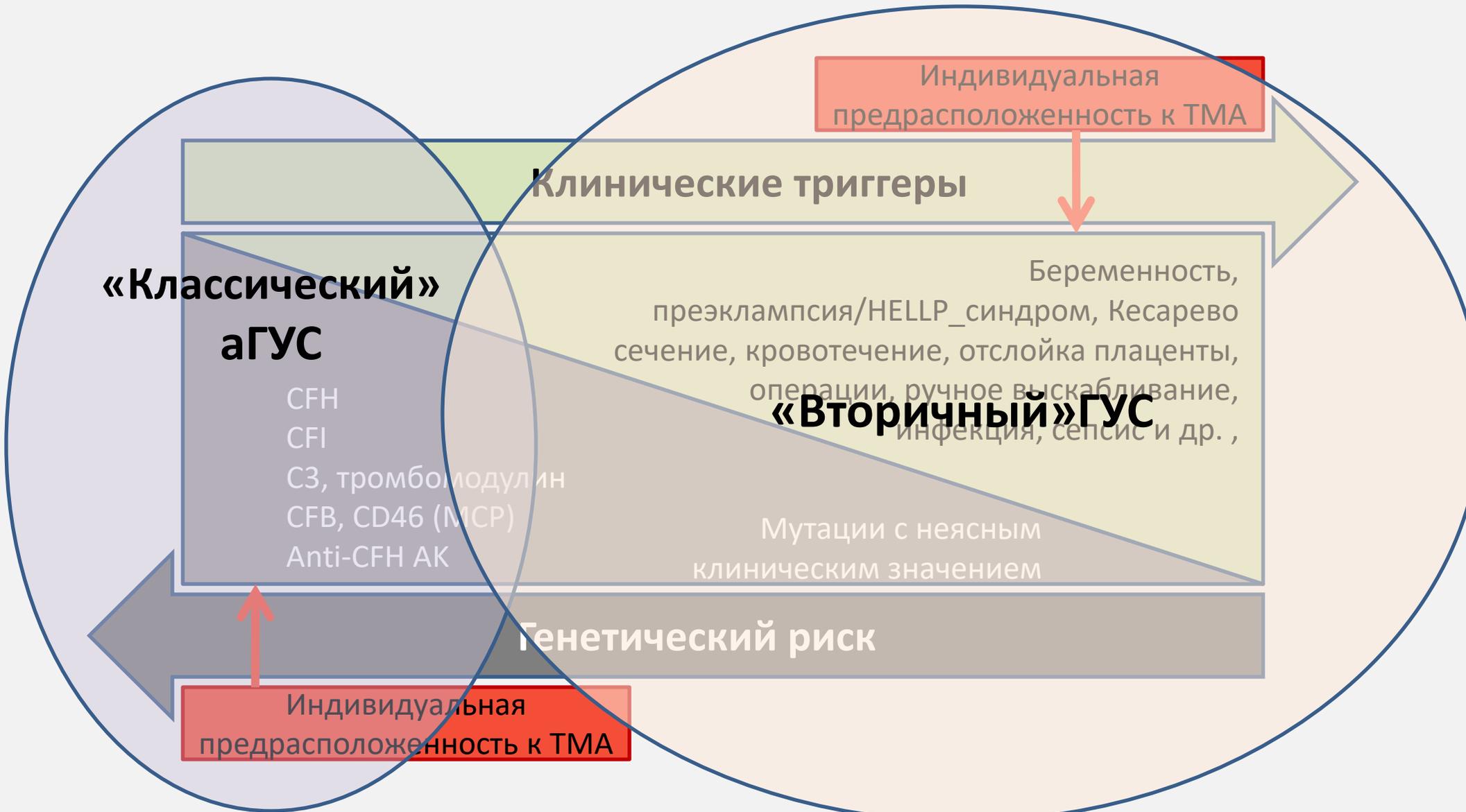
аГУС

Вторичный ГУС

ТТП



# Комплемент-активирующие состояния и генетический риск в развитии акушерского ГУС

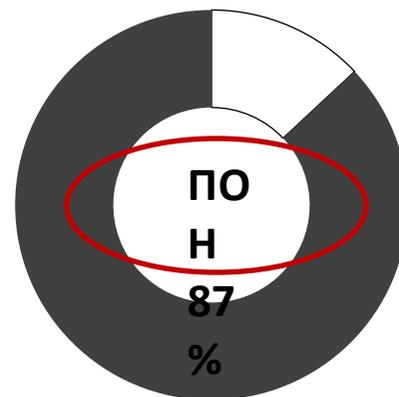
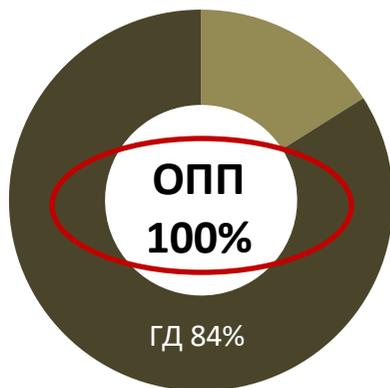


# Особенности развития, течения аГУС и вторичного ГУС

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

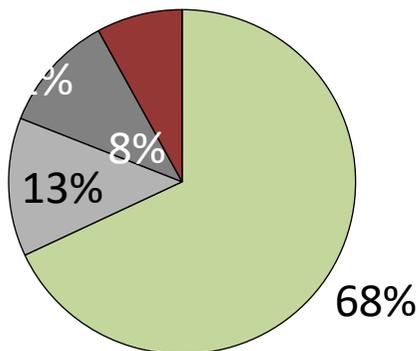
# Почечный и материнский исход при акушерском аГУС

(n=67)

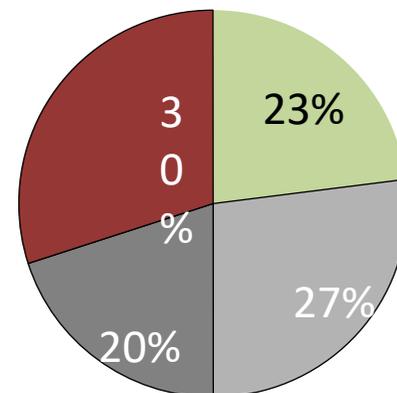


Экулизумаб + (n=39)

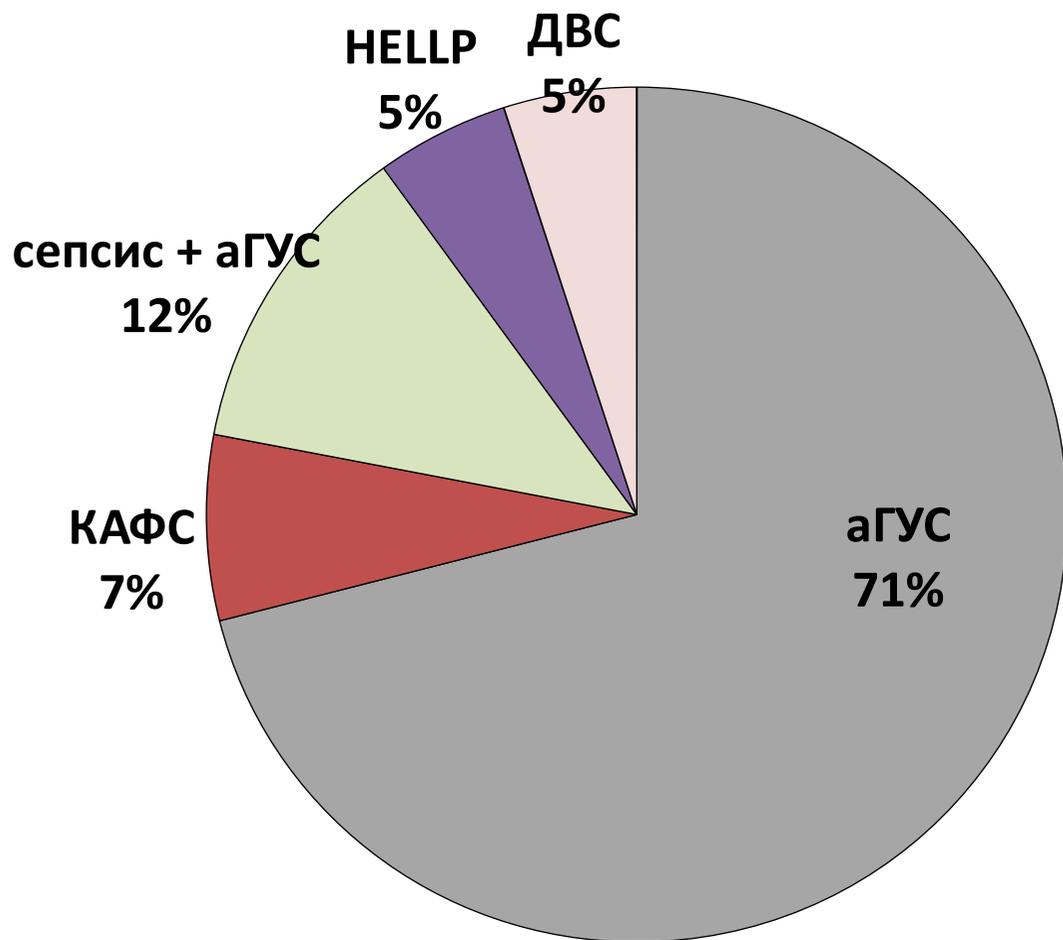
Без Экулизумаба (n=28)



- функция почек восстановилась
- ХБП 4-5 ст.
- ГД
- летальность



# Спектр акушерских ТМА среди пациенток с предполагаемым диагнозом акушерский аГУС (n=82)



## Характерные признаки акушерской ТМА:

- МАГА
- Тромбоцитопения
- ОПП
- ПОН

# Акушерские осложнения - факторы риска ТМА



## Катастрофический АФС ( синдром Asherson, 1992)

острая полиорганная недостаточность (не менее 3х органов одновременно) вследствие тромботической окклюзии сосудов органного микроциркуляторного русла, развивающаяся в сроки от нескольких часов до нескольких дней у пациентов с антифосфолипидными антителами

### Диагностические критерии катастрофического АФС (Taormina, Italy, 2002)

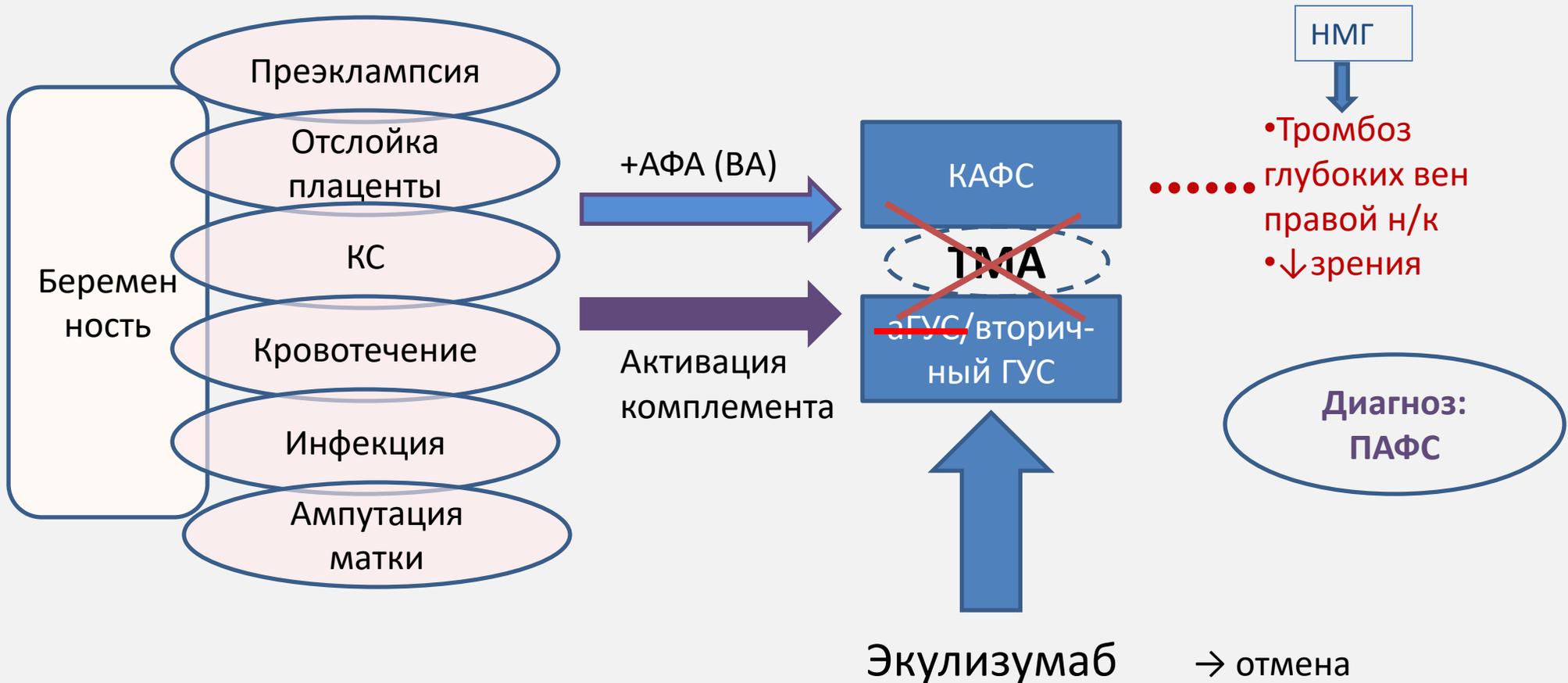
1. Признаки поражения  $\geq 3$  органов, систем и/или тканей
2. Развитие патологии одновременно или в срок  $< 1$  недели
3. Гистопатологическое подтверждение окклюзии мелких сосудов по крайней мере в 1 органе или ткани
4. Выявление серологических маркёров АФС: аКЛ, волчаночный антикоагулянт или анти- $\beta 2$ -GPI-АТ

**I. Достоверный КАФС:** все 4 критерия

**II. Вероятный КАФС:**

- все четыре критерия, но с вовлечением только 2-х органов, систем и/или тканей;
- все четыре критерия, но при отсутствии аКЛ при повторном определении через 6 недель;
  - 1, 2 и 4
  - 1, 3 и 4 при развитии третьего эпизода тромбоза в срок более 1 недели, но менее 1 месяца, несмотря на антикоагулянтную терапию.

# История заболевания



Генетическое исследование системы комплемента –  
патогенных мутаций не найдено

Диагноз: ПАФС

# Генетический профиль у пациенток с акушерским аГУС (n=13)

	Мутации, нарушающие функцию (патогенные)	Варианты генов системы комплемента	
		Вероятно патогенные	С неясным клиническим значением
1			CFH c.2016A>G гомо, CFH c.2808G>T гомо, THBD c.1418C>T рег, CFHR5 c.1067G>A рег,
			CFH c.2016A>G гомо, CFH c.2808G>T гомо, ADAMTS13 c2699C>T рег
			CFH c.1419G>A рег
			CFH c.2016A>G гомо, ADAMTS13 c.1342C>G рег
			CFH c.1419G>A рег, CFH c.2016A>G гомо, CFH c.2808G>T гомо, CFH c.184G>A рег, ADAMTS13 c.1342C>G рег, THBD c.1418C>T рег,
			ADAMTS13 c.19C>T рег, ADAMTS13 c.1342C>G гомо, ADAMTS13 c.1852C>G рег
			CFH c.1419G>A рег, ADAMTS13 c.1342C>G рег
			CFH c.1419G>A рег, CFH c.2016A>G рег, ADAMTS13 c.19C>T рег
			CFH c.184G>A рег, CFH c.1419G>A рег, ADAMTS13 c.1342C>G рег, THBD c.1418C>T рег
			CFH c1204C>T, THBD c.1418C>T рег
			CFH c.184G>A рег, CFH c1204C>T, CFH c.1419G>A рег, CFHR5 c485_486dupAA
			ADAMTS13 c2699C>T, ADAMTS13 c.1342C>G рег, ADAMTS13 c.19C>T рег, ADAMTS13 c.1852C>G рег
			CFH c1204C>T, CFH c.2808G>T рег, THBD c.1418C>T рег, ADAMTS13 c2699C>T рег

Генетическое исследование системы комплемента – патогенных мутаций не найдено

Мутации с неясным клиническим значением:

CFH c.1419G>A

CFH c.184G>A

CFH c1204C>T

# Ключевые ссылки, демонстрирующие активацию комплемента при АФС и HELLP-синдроме

## (потенциальное расширение показаний к применению экулизумаба).

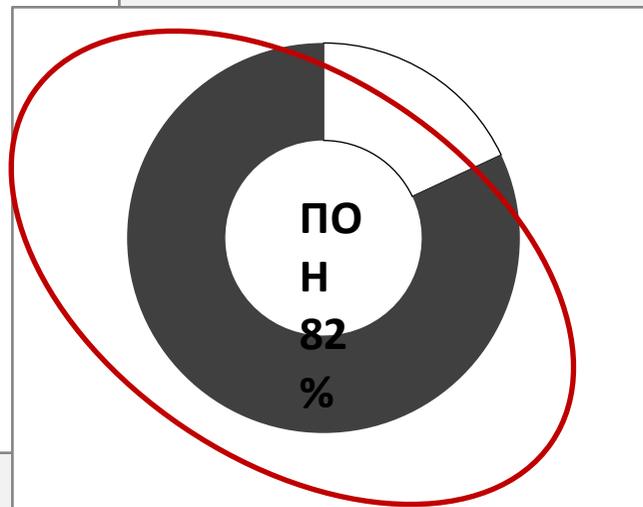
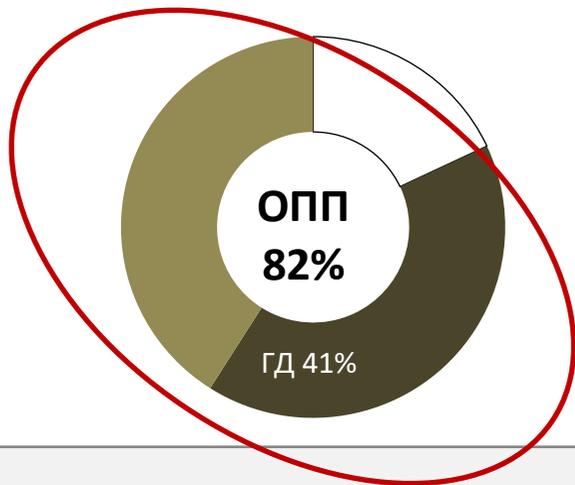
Заболевание	Субъекты	лечение	Основные моменты	ссылка
АФС	Беременная мышь	человеческий IgG, содержащий антитела к АКЛ	Антитела или пептиды, блокируя взаимодействие рецепторов C5a-C5A, предотвращают развитие осложнений беременности.	Girardi G. et al J. Clin. Invest. <b>2003</b> , 112, 1644–1654.
	Небеременная мышь	IgG-APS/rEV576 (рекомбинантный белковый ингибитор активации фактора комплемента 5)/ группа контроля	Мыши, леченные IgG-APS / rEV576, имели значительно меньшие тромбы, чем те, которым вводили IgG-APS/фосфат-буфер. Это подтвердило участие активации C <sub>5</sub> в антифосфолипидном антителоопосредованном тромбогенезе .	Romay-Penabad, Z. et al. Lupus <b>2014</b> , 23, 1324–1326

*Vedran Stefanovic. The Extended Use of Eculizumab in Pregnancy and Complement Activation–Associated Diseases Affecting Maternal, Fetal and Neonatal Kidneys—The Future Is Now? Received: 16 February 2019; Accepted: 19 March 2019; Published: 24 March 2019*

**Ключевые ссылки, демонстрирующие активацию комплемента при АФС и HELLP-синдроме  
(потенциальное расширение показаний к применению экулизумаба).**

Заболевание	субъекты	лечение	Основные моменты	ссылка
<b>АФС</b>	Беременная женщина	Экулизумаб	<p>Тройная позитивность АФА, множественные артериальные тромбозы в анамнезе продолжающаяся ишемия во время беременности. Значительный риск КАФС. Экулизумаб вводили дважды перед КС (32 нед) Активность Со увеличилась до нормальных уровней в течение недели после обеих доз экулизумаба</p> <p>Беременность может влиять на фармакодинамику и фармакокинетику экулизумаба. Предлагается индивидуальный подход.</p>	Gustavsen A. et al. <i>Medicine</i> <b>2017</b> , <i>96</i> , e6338
	Беременная женщина	Экулизумаб	Тройная позитивность АФА. Острая ТМА (МАГА, тромбоцитопения, ОПП) на 30+6 нед., несмотря на лечение Аза, НМГ, плаквенилом. Введен экулизумаб, беременность благополучно продолжалась в течение 9 дней. Вторую инфузию экулизумаба вводили через неделю после 1й с быстрой нормализацией количества тромбоцитов, функции почек и уровня гемоглобина.	Rovere-Querini P. et al. <i>Medicine</i> <b>2018</b> , <i>97</i> , e12584.

# Почечный и материнский исход при КАФС (n=11)



СЗП (n=9)

СЗП+Экулизумаб (n=2)

n=6

Функция почек  
восстановилась

n=1

n=3

Умерли

ХБП 4-5 ст

n=1

## Генетические изменения при комплементопатиях

Заболевание	Гены
ПНГ	<i>PIGA</i>
Дефицит CD59	<i>CD59</i>
аГУС	<i>C3, CFB, CFH</i> (and <i>CFHR</i> gene rearrangements), <i>CFI, CD46, THBD, DGKE</i>
HELLP-синдром	<i>C3, CFH, CFI, CD46</i>
КАФС	Нет данных
Холодовая агглютининовая болезнь	Нет данных

# Ключевые ссылки, демонстрирующие активацию комплемента при АФС и HELLP-синдроме

## (потенциальное расширение показаний к применению экулизумаба).

Заболевание	Пациентки	лечение	Основные моменты	ссылка
<b>HELLP</b>	16 беременных с HELLP	N / A	Повышенная активация комплемента в сыворотке крови	Sabau, L.. Et al. <i>Thromb. Res.</i> <b>2016</b> , 142, 40–43.
	Беременные женщины с HELLP	N / A	Повышенная активация комплемента наблюдалась у пациенток с HELLP по сравнению с нормальной беременностью. Смешивание сыворотки HELLP с сывороткой, содержащей экулизумаб, привело к значительному снижению гибели клеток, по сравнению только с сывороткой HELLP. Данные этого исследования продемонстрировали поразительное сходство между HELLP и aHUS.	Vaught, A.J. et al <i>Exp. Hematol.</i> <b>2016</b> , 44, 390–398.

# Использование комплемент-блокирующей терапии при HELLP-синдроме?

По данным литературы – единичное описание использования Экулизумаба при HELLP-синдроме

**Burwick, R.M.; Feinberg, B.B. Eculizumab for the treatment of preeclampsia/HELLP syndrome. Placenta 2013, 34, 201–203.**

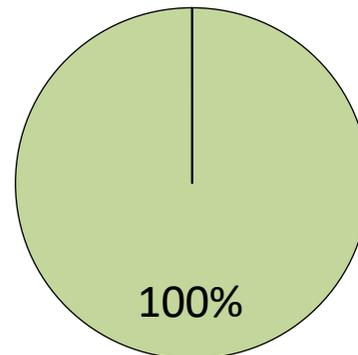
➤ Описана пациентка с тяжелым HELLP-синдромом на 26-й неделе беременности, которая лечилась Экулизумабом, что привело к выраженному клиническому улучшению и полной нормализации лабораторных показателей. Беременность была продлена на 17 дней.

➤ Успешное применение Экулизумаба в этом случае позволяет предположить, что ингибирование комплемента может быть эффективной стратегией лечения тяжелой преэклампсии/HELLP-синдрома.

Собственные данные – использование Экулизумаба при HELLP-синдроме – 2 пациентки

## Почечный исход и летальность при HELLP

(n=34)



■ функция почек  
восстановилась

■ ХБП 4-5 ст.

■ ГД

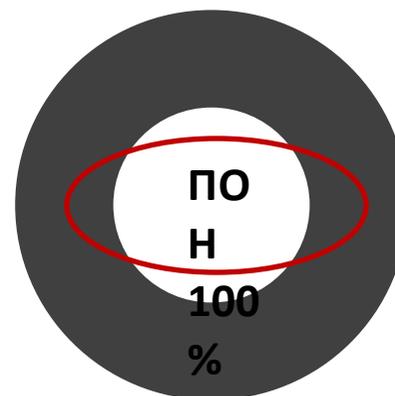
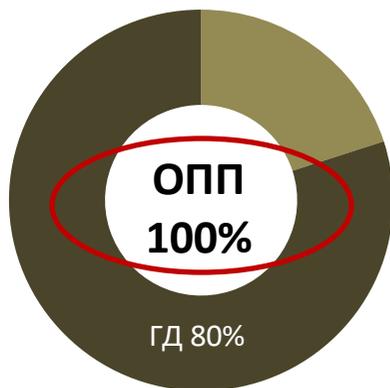
# Расширение возможностей применения комплемент-блокирующей терапии при сепсисе

- В редких случаях сепсиса с массивным потреблением комплемента вследствие активации терапия Экулизумабом может быть, по крайней мере, рассмотрена после разрешения угрожающей жизни мультиорганной недостаточности
- Применение препарата можно проводить только после того, как заболевание, вызванное сепсисом, поставлено под контроль.
- Быстрая отмена Экулизумаба после подавления активности комплемента рекомендуется для предотвращения запуска второй волны реактивации сепсиса

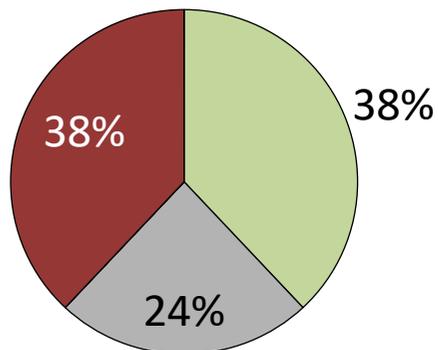
*Galic S et al. A case report of a child with sepsis induced multiorgan failure and massive complement consumption treated with a short course of Eculizumab: A case of crosstalk between coagulation and complement? Medicine (Baltimore). 2019 Jan;98(4):e14105. doi: 10.1097/MD.00000000000014105.*

# Почечный и материнский исход при акушерском сепсисе

## + аГУС (n=20)

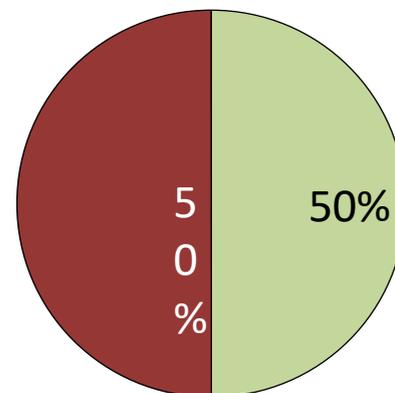


Экулизумаб + (n=8)

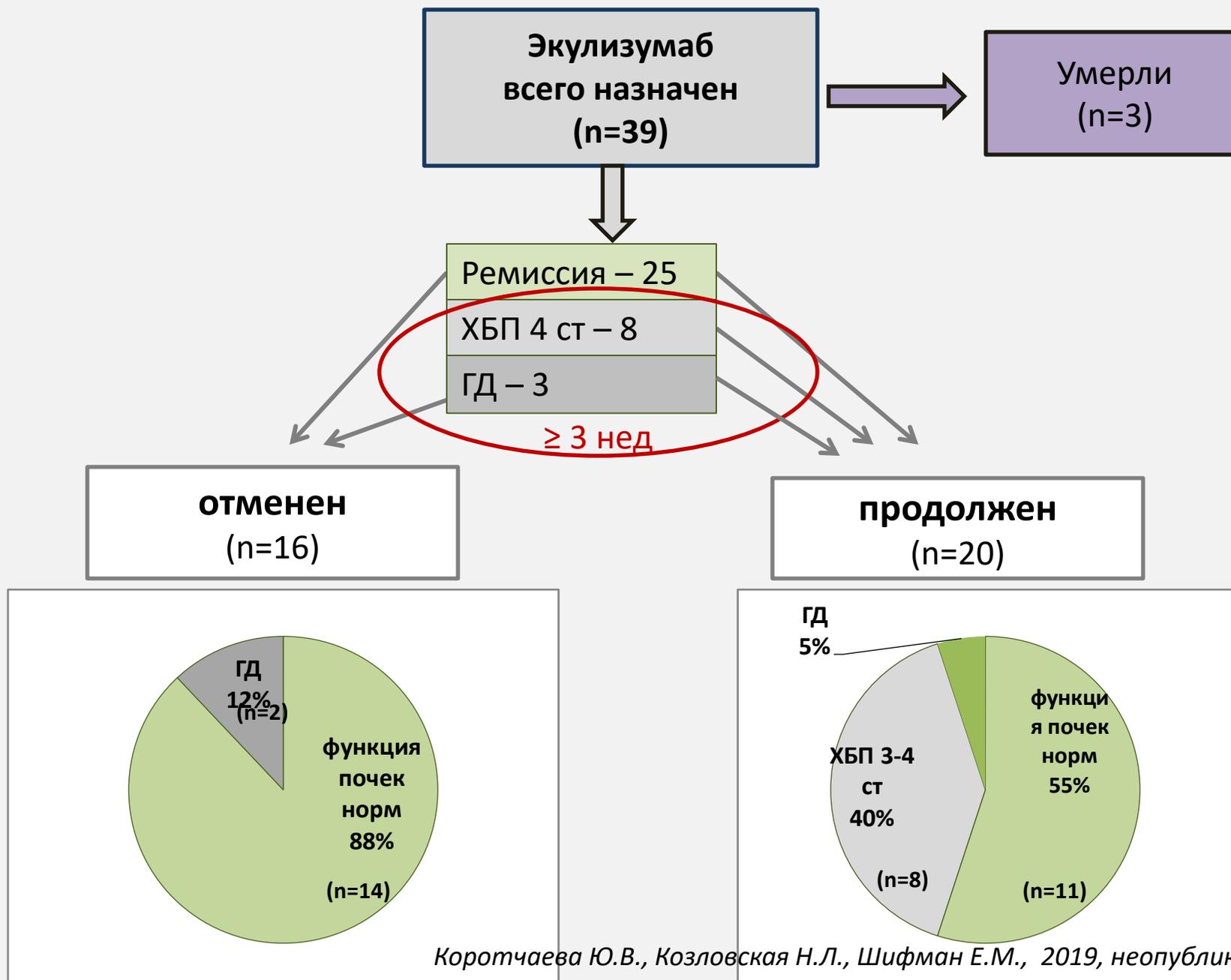


- функция почек восстановилась
- ХБП 4-5 ст.
- ГД
- летальность

Без Экулизумаба (n=12)



# Почечный ответ на лечение Экулизумабом, в том числе долгосрочный



# История заболевания

1-я беременность, протекала без изменений, самостоятельные срочные роды здоровым ребенком

В 2016 г. (31 год) 2-я беременность - (настоящая)

22.09.16, на сроке 34 недели - головокружение, АД до 140/100 мм.рт.ст.

Диагноз: Преэклампсия.

26.09.16: преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты,  
антенатальная гибель плода  
ручное отделение плаценты  
объем кровопотери 1500 мл

После родоразрешения: анурия

При обследовании:

- ✓ Креатинин 523 мкмоль/л (N до 110)
- ✓ АСТ – 520 ед/л (норма 0-40)
- ✓ АЛТ – 140 ед/л (N 0-40)
- ✓ ЛДГ – 1805 ед/л (N 240-480)
- ✓ Фибриноген 1,6 г/л (N 1,8-4,0).

Гемоглобин – 64 г/л

Тромбоциты – 41 тыс.в мкл

Лейкоциты – 17 тыс.

АНФ отр., АФА отр., С3, С4 - норма

Диагноз: ТМА.

Диагноз: аГУС

## Лечение:

- ПО №3 (4500, 3000, 3000 мл).
- Инфузионная терапия
- Антибактериальная терапия
- ПВВГДФ

Экулизумаб



~~Экулизумаб~~

	26.09.16 – 07.10.16	21.10.16	20.11.16	декабрь 2016	Октябрь 2018
Гемоглобин, г/л	64 - 86	110	120	<b>патогенная мутация в гене <u>TNFD</u></b>	125
Тромбоциты, x10 <sup>9</sup> /л	41 - 90	218	315		282
Креатинин, мкмоль/л	523 - 500	150	94		76
ЛДГ, ЕД/л	1805 - 1600	615	450		295

*анурия*

*диурез 1,5 л*

В 2019 г – беременность

✓ гемоглобин 130 г/л

✓ тромбоциты 228 тыс в мкл

✓ ЛДГ 125 ЕД/л

✓ креатинин 79 мкмоль/л.

В настоящее время срок  
беременности 29-30 недель

✓ АД норма

✓ лаб. показатели в пределах нормы

# Клиническая программа препарата Элизария®



**КИ I фазы: исследование эквивалентности ФК параметров и данных по безопасности с участием здоровых добровольцев**

*Завершено*



**КИ III фазы: сравнительное исследование безопасности и эффективности длительной терапии**

*Завершено*



**КИ Ib фазы: несравнительное исследование безопасности и ФК параметров у «наивных» пациентов с ПНГ в период индукции терапии**

*Завершено*

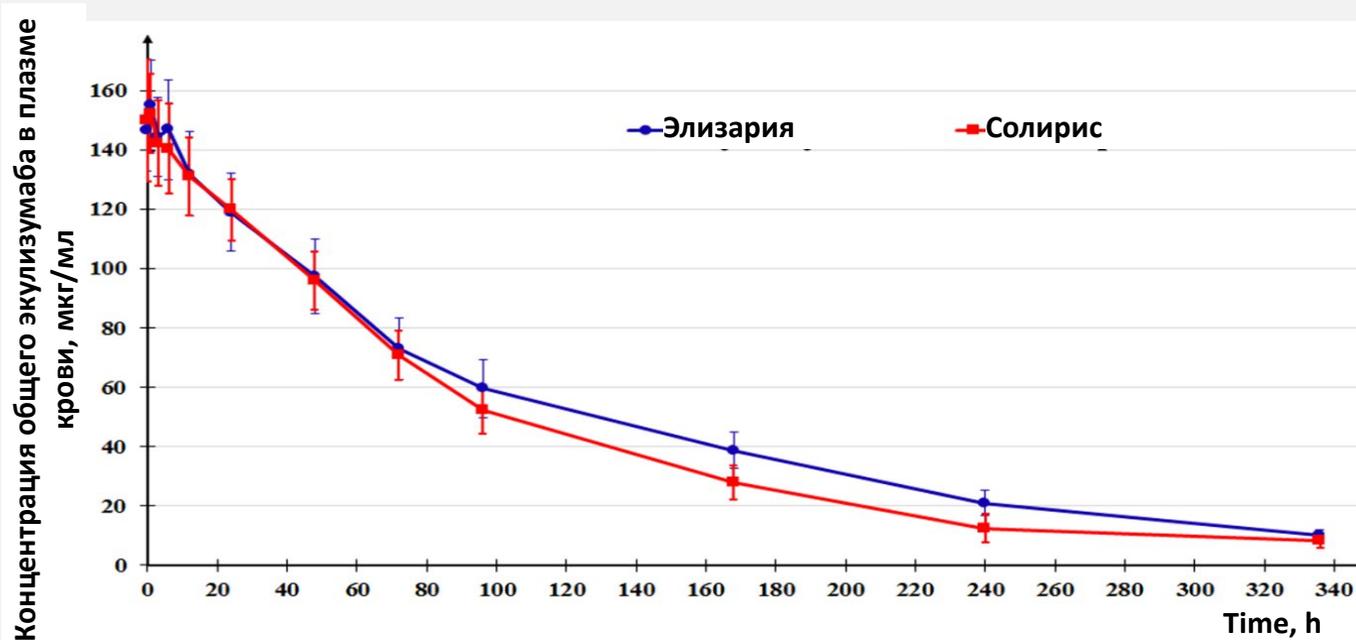


**КИ продления терапии: несравнительное исследование безопасности и эффективности долгосрочной терапии у пациентов с ПНГ, ранее завершивших участие в КИ препарата Элизария.**

*Исследование будет продолжено до рыночной доступности препарата Элизария.*



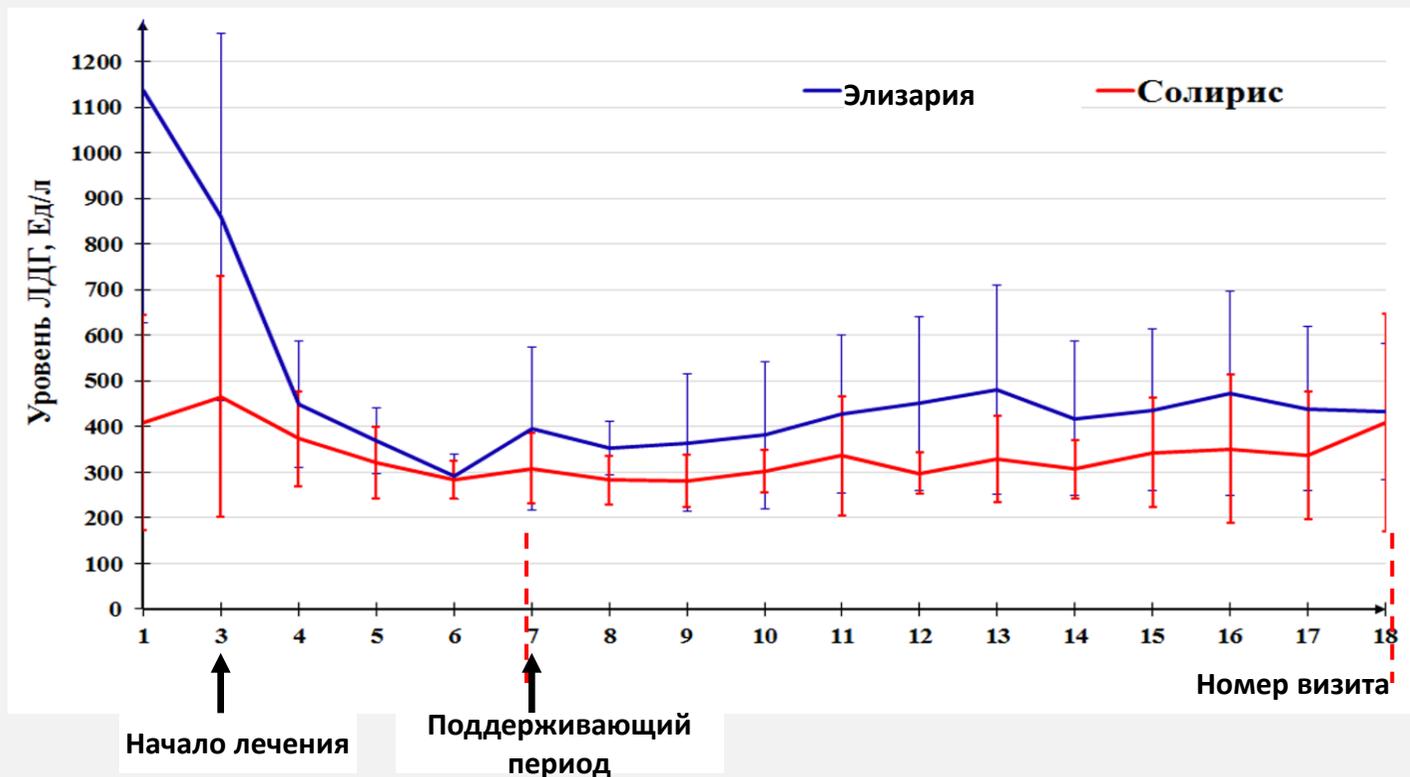
# Элизария® I фаза: ФК сопоставимость



ФК параметры	Результаты		P
	PE	90% CI	
$AUC_{0-t}$	106,45%	85,30% 132,84%	0,635
$C_{max}$	97,63%	86,08% 110,73%	0,748
$C_{max}/AUC_{0-t}$	91,71%	77,96% 107,89%	0,373
$AUC_{0-\infty}$	113,26%	91,16% 140,71%	0,338
$C_{max}/AUC_{0-\infty}$	86,20%	73,64% 100,91%	0,120



# Элизария® III фаза: Основной параметр оценки эффективности



Plasma LDH dynamics V1-18



# Элизария®: заключение по клинической программе



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

1. Эквивалентность ФК
2. Сравнительная клиническая эффективность: сопоставимость по основному параметру эффективности, сопоставимость по всем дополнительным параметрам оценки эффективности.
3. Сопоставимость по профилю безопасности
4. Сопоставимость по профилю иммуногенности
5. Положительные результаты переключения пациентов

**Проведена экстраполяция полученных данных на детскую популяцию с ПНГ и пациентов с аГУС на основании прогнозного моделирования ФК на основе целевого  $C_{min}$  для контроля заболевания**



# Заключение

- Показанием для назначения экулизумаба является аГУС и ПНГ
- Возможно расширение показаний для назначения комплемент-блокирующей терапии: антифосфолипидный синдром с целью профилактики КАФС, тяжелый HELLP-синдром
- Необходимо исключение акушерского сепсиса, ДВС
- В редких случаях сепсиса с ведущим в клинической картине синдромом комплемент-опосредованной ТМА, терапия Экулизумабом может быть, по крайней мере, рассмотрена

**Спасибо за внимание !**