

18 апреля 2014 года в Москве состоялось заседание Российского экспертного совета по проблеме тромботических микроангиопатий, в состав которого вошли представители ведущих российских нефрологических школ, в том числе педиатрических. Заседание было посвящено современной диагностике и лечению атипичного гемолитико-уремического синдрома, одного из немногих нефрологических заболеваний, вошедших в настоящее время в список орфанных болезней. Внимание к проблеме ТМА в России было привлечено относительно недавно, в связи с чем главным фактором, ограничивающим успешную диагностику и лечение, является низкая информированность врачей об этой группе болезней. Участники экспертного совета, руководствуясь международным опытом и принятыми в разных странах мира национальными рекомендациями, обсудили задачи, стоящие перед Российским нефрологическим сообществом в области диагностики и лечения атипичного гемолитико-уремического синдрома. Результатом работы экспертного совета явилась Резолюция, представленная вашему вниманию.

Резолюция экспертного совета по оптимизации подходов к терапии атипичного гемолитико-уремического синдрома по итогам заседания 18 апреля 2014 года, г. Москва

В заседании Экспертного Совета, приняли участие следующие эксперты:
Шилов Е.М., проф., д.м.н., Козловская Н.Л., проф., д.м.н., Эмирова Х.М, к.м.н.,
Цыгин А.Н. проф., д.м.н, Зверев Д.В., к.м.н., Томилина Н.А., проф., д.м.н.,
Столяревич Е.С., д.м.н., Прокопенко Е. И., проф., д.м.н., Каабак М.М., проф., д.м.н.,
Макарова Т.П., проф., д.м.н., Панкратенко Т.Е., к.м.н., Генералова Г.А., к.м.н.,
Музуров А.Л., к.м.н., Каган М.Ю., Шавкин А.Л.

Цель

Улучшение качества медицинской помощи больным аГУС в Российской Федерации, снижение смертности и количества необратимых осложнений у пациентов с аГУС. Разработка мер, позволяющих своевременно обеспечить патогенетической терапией экулизумабом всех больных, нуждающихся в назначении препарата.

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) – системное заболевание, обусловленное неконтролируемой активацией альтернативного пути комплемента вследствие генетического дефекта (мутации генов, кодирующих синтез белков-регуляторов системы комплемента), гистологической основой которого является тромботическая микроангиопатия (ТМА). аГУС представляет собой редкую патологию (распространённость составляет 1 случай на 100 000 населения), поражающую как детей, так и взрослых и характеризующуюся прогрессирующим течением и крайне неблагоприятным прогнозом: 65% пациентов умирают или достигают терминальной почечной недостаточности уже в течение первого года с момента постановки диагноза. Необратимое нарушение функции почек, требующее применения диализной терапии, или прогрессирующая почечная недостаточность в исходе первого эпизода болезни развиваются у большинства пациентов несмотря на проведение

плазмообмена (ПО) или инфузий свежемороженой плазмы (ИП), до недавнего времени служащих единственными методами лечения аГУС. Однако плазмотерапия не может обеспечить существенное улучшение прогноза заболевания: до настоящего времени показатель смертности составляет 32% за период наблюдения 4,4 года.

Даже в случаях успешного лечения первой манифестации аГУС, у пациентов в течение всей жизни сохраняется риск рецидива заболевания с генерализацией ТМА, что приводит к развитию многочисленных экстраренальных осложнений, в том числе поражению ЦНС, сердца, желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы, лёгких, кожи.

Тяжесть клинических проявлений и высокая смертность при аГУС отражают существование неудовлетворенной потребности в полноценной медицинской помощи пациентам с этим редким угрожающим жизни заболеванием.

В подавляющем большинстве регионов России ситуация осложняется ограниченными возможностями проведения лабораторных исследований, необходимых для идентификации ТМА и дифференциальной диагностики различных её форм, малым количеством специалистов, знакомых с данной патологией и способных в короткие сроки установить правильный нозологический диагноз. Все это приводит к отсроченной постановке диагноза аГУС и позднему началу адекватной патогенетической терапии,

что, в свою очередь, является причиной высокой летальности и большого числа инвалидизирующих осложнений у данного контингента больных.

С 2009 г. новым подходом к лечению аГУС в международной практике стало использование препарата Экулизумаб, продемонстрировавшего в ряде проспективных клинических исследований и реальной клинической практике высокую эффективность и безопасность, что позволило кардинально изменить прогноз заболевания и не только уменьшить летальность и предотвращать тяжелые осложнения, но и улучшить качество жизни пациентов.

- Препарат экулизумаб (Солирис®) сегодня является единственным средством патогенетической терапии аГУС. Экулизумаб представляет собой гуманизированные моноклональные антитела, направленные против C5 компонента комплемента. Связываясь с ним, препарат блокирует расщепление последнего C5-конвертазой, ингибируя образование анафилотоксина C5a и терминального комплекса комплемента – комплекса мембранной атаки (МАК) C5b-C9, что приводит к блокаде провоспалительного, протромботического и литического действия комплемента, предотвращая повреждение эндотелия с последующими тромбозами сосудов микроциркуляторного русла и обусловленные ими тяжелые жизнеугрожающие осложнения. Применение экулизумаба приводит к обратному развитию ТМА и/или предупреждает прогрессирование поражения почек, что позволяет пациентам с аГУС прекратить гемодиализ или вообще избежать дорогостоящей заместительной почечной терапии.
- Экулизумаб также предупреждает генерализацию ТМА с развитием экстраренальных осложнений у пациентов с аГУС и кардинально улучшает качество их жизни.
- Экулизумаб обеспечивает возможность выполнения трансплантации почки пациентам с аГУС в случае развития тХПН, предотвращая рецидивирование болезни в трансплантате при начале лечения ещё до выполнения пересадки или купируя развившийся в пересаженном органе рецидив.

Завершённые к настоящему времени клинические исследования по изучению эффективности и безопасности экулизумаба продемонстрировали, что раннее применение препарата способствует лучшему восстановлению функции почек вплоть до её полной нормализации

Задержка с установлением диагноза аГУС и, соответственно, отсроченное начало адекватной терапии, напротив, часто приводит к необратимому поражению почек или даже смерти пациента в течение первого года от начала заболевания вне зависимости от проводимой плазмотерапии даже при нормализации гематологических показателей. Эти

факторы обуславливают необходимость безотлагательного начала терапии экулизумабом как у детей, так и у взрослых пациентов с вероятным диагнозом аГУС. Эффективность такого подхода доказана опытом мировых экспертов в области диагностики и терапии аГУС, нашедшим отражение в ряде национальных рекомендаций, опубликованных к настоящему времени (в частности, французских, испанских, английских и турецких).

С учетом вышесказанного, эксперты считают необходимым рекомендовать следующие меры, направленные на улучшение качества медицинской помощи больным аГУС в Российской Федерации, снижение смертности и количества необратимых осложнений у пациентов с аГУС:

- 1) С целью ускорения процесса дифференциальной диагностики всем вновь выявленным пациентам с клиническими и лабораторными проявлениями ТМА до начала плазмотерапии исследовать активность ADAMTS 13 для исключения тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП), а также C3 и C4 факторы комплемента. Пациентам с признаками поражения ЖКТ, в особенности, при наличии диарей, выполнить тесты на Шига-токсин для исключения STEC-ГУС. Для обеспечения логистической и технической поддержки и ускорения получения результатов по возможности прибегать к помощи социально ответственного бизнеса, благотворительных фондов и пациентских организаций.
- 2) С целью снижения смертности и количества тяжелых почечных и внепочечных осложнений всем пациентам с клиническими и лабораторными проявлениями ТМА после взятия образцов крови для анализов должна быть немедленно начата плазмотерапия предпочтительно в режиме плазмообмена, а, 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.
- 3) У пациентов с активностью ADAMTS13 выше 5% и отрицательными тестами на шига-токсин, где применимо, необходимо незамедлительное назначение препарата экулизумаб (Солирис®) в соответствии с инструкцией по медицинскому применению. 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 значе-

- ния креатинина сыворотки $>150-200$ мкмоль/л ($1,7-2,3$ мг/дл) в сочетании с числом тромбоцитов $>30\ 000$ /мкл практически исключают диагноз ТГП, для принятия решения о назначении экулизумаба.
- 4) На протяжении всего периода ожидания поступления препарата продолжать плазмообмен либо инфузии плазмы в адекватных объемах.
 - 5) В случаях, когда в процессе продолжающегося дифференциально-диагностического поиска выявляются заболевания и состояния, способные быть причиной вторичной ТМА (ВИЧ, СКВ, антифосфолипидный синдром, злокачественные новообразования, прием медикаментов и т.п.), диагноз аГУС может быть исключен, терапию экулизумабом следует отменить и начать специфическую для диагностированного заболевания/состояния терапию.
 - 6) Для внедрения вышеперечисленных решений и рекомендаций в клиническую практику необходима скорейшая разработка клинических протоколов (рекомендаций) по дифференциальной диагностике и терапии аГУС с последующим их размещением для обсуждения на сайтах НОИР и РДО в мае 2014 г., утверждением и направлением в МЗ РФ в соответствии с регламентом.
 - 7) Для обеспечения координационной, методической и образовательной деятельности в области диагностики и лечения аГУС как у детей, так и у взрослых пациентов РФ, необходимо создание системы уполномоченных экспертных центров, работу которых будет координировать Федеральный экспертный центр на базе клиники нефрологии, внутренних и профессиональных болезней 1 МГМУ им. И.М. Сеченова.
 - 8) Для повышения осведомленности врачей различных специальностей и улучшения выявляемости пациентов с аГУС необходимо разработать образовательную программу для врачей-нефрологов, гематологов, реаниматологов и педиатров по теме ТМА и аГУС и в ходе обучающих мероприятий добиваться внедрения клинических протоколов в реальную клиническую практику.