

аГУС

АТИПИЧНЫЙ
ГЕМОЛИТИКО-
УРЕМИЧЕСКИЙ
СИНДРОМ



*Что вам
нужно знать?*

**ПОДДЕРЖКА ПАЦИЕНТОВ С аГУС
И ИХ РОДСТВЕННИКОВ**

аГУС

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ



Что такое гемолитико-уремический синдром (ГУС)?

Гемолитико-уремический синдром (ГУС) относится к группе заболеваний, объединенных под названием «тромботическая микроангиопатия» (ТМА). Тромботическая микроангиопатия приводит к поражению внутренних стенок кровеносных сосудов (эндотелия), что вызывает формирование сгустков крови (тромбоз).

Классический (типичный) ГУС развивается при заражении через пищу или воду токсичными штаммами бактерий, как правило относящихся к виду E.coli (шига-токсины). Этот тип ГУС излечим при проведении соответствующей терапии. В некоторых случаях ГУС протекает в более тяжелой форме и может быть вызван другими факторами, включая иные виды бактерий и вирусов, лекарственную терапию или воздействие радиационного излучения.

Что такое атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС)?

Около 5–10% случаев ГУС вызваны генетическими мутациями, которые приводят к продолжительной неконтролируемой активации системы комплемента – части иммунной системы организма. Этот тип ГУС называется комплемент-опосредованным атипичным ГУС (аГУС) и встречается приблизительно в 2–7 случаях на миллион.

Атипичный гемолитико-уремический синдром представляет собой очень редкое хроническое генетическое жизнеугрожающее заболевание, поражающее внутренние органы. Оно может развиваться в любом возрасте и привести к опасным последствиям, в том числе к почечной недостаточности и необходимости в пересадке органов. Заболевание чаще встречается у детей и молодых взрослых; дети составляют 60%, взрослые – 40%.*

Что вызывает аГУС?

Атипичный гемолитико-уремический синдром – это генетическое заболевание. В организме человека насчитываются десятки тысяч генов. Гены содержат информацию о структуре белков. Каждый белок закодирован и предназначен для выполнения конкретной функции в организме. Например, система комплемента (иммунная система) образована различными типами белков, которые обеспечивают ее нормальную работу. Если человек заболевает, то белки помогают иммунной системе «включиться» и атаковать инородных возбудителей заболевания.

При нормальном состоянии здоровья белки помогают «выключать» иммунные клетки для защиты здоровых клеток организма. Из-за специфической мутации генов (нарушение кодирования) альтернативного сигнального пути (часть системы комплемента) структура белков может быть нарушена или вообще отсутствовать,

*Клинические рекомендации, 2015 г.

что разрушает контроль за работой системы. В таком случае сигнальный путь все время активен, а система комплемента атакует здоровые клетки организма, в особенности клетки внутренней оболочки кровеносных сосудов.

Повреждение кровеносных сосудов, вызванное этой атакой, сопровождается формированием сгустков крови (тромбоцитарных сгустков или тромбов) и нарушением функции почек и других жизненно важных органов, включая головной мозг, легкие, сердце, желудок, мышцы и кости.

По этой причине аГУС описывают как системную (поражающую несколько органов и систем организма), хроническую, иммуноопосредованную (иммуноконтролируемую) тромботическую микроангиопатию (тромбообразование в кровеносных сосудах).

Как аГУС поражает жизненно важные органы?

При аГУС поражаются различные жизненно важные органы и ткани. У 63% пациентов с аГУС развивается не менее одного осложнения помимо нарушения функции почек, включая поражения нервной (головной мозг), сердечно-сосудистой (сердце) и пищеварительной систем (желудок). Чаще всего заболевание поражает почки, несмотря на то, что аГУС может распространяться и на другие органы и ткани. Почки отвечают за фильтрацию крови, сохраняя необходимые организму элементы и удаляя ненужные вещества с мочой. При образовании тромбов в кровеносных сосудах почек тромбоциты и эритроциты, которые могли бы участвовать в нормальной циркуляции крови, становятся материалом для тромбообразования, что приводит к развитию нежелательных симптомов. Образовавшиеся сгустки располагаются в кровеносных сосудах почек и препятствуют нормальной циркуляции и фильтрации крови. Прохождение эритроцитов по суженному пространству сосудов сопровождается их повреждением и образованием фрагментов эритроцитов, именуемых шистоцитами. Повреждение клеток крови и нарушение нормальной фильтрации затрудняют работу почек. Продукты выделения, в частности креатинин, не удаляются с мочой, поэтому их концентрация в организме вырастает до опасных пределов. С течением времени это приводит к повреждению и нарушению функции почек, что вызывает необратимые поражения органа.

Об этом свидетельствуют снижение уровня тромбоцитов и эритроцитов, наличие в крови шистоцитов и повышение уровня креатинина при проведении лабораторного исследования крови у больных с аГУС.

Каковы симптомы аГУС?

Заболевание может проявляться различными симптомами. Симптомы вначале схожи с симптомами гриппа, включая вялость, бледность кожных покровов и потерю аппетита. При эпизодах, сопровождающихся ухудшением состояния, могут развиваться клинические симптомы аГУС. Их тяжесть может усугубляться постепенно во время активного течения заболевания, при приступах.

Жалобы/клинические проявления:

- тошнота и рвота;
- спутанность сознания;
- одышка (диспноэ);
- утомляемость.

В некоторых случаях сразу развиваются тяжелые симптомы, не связанные с почками, в других случаях эти признаки не наблюдаются совсем или проявляются позже.

Внепочечные осложнения и симптомы могут включать:

- инсульт;
- нарушения работы пищеварительной системы, включая сильную боль в животе;
- воспаление толстой кишки;
- поражения кровеносных сосудов;
- инфаркт;
- неврологические нарушения, в том числе судороги.

По результатам лабораторного анализа крови:

- анемия (низкий уровень эритроцитов);
- тромбоцитопения (низкий уровень тромбоцитов в крови);
- симптомы, связанные с функцией почек, включая поражение почек, почечную недостаточность или заболевания почек (повреждения почек, требующие регулярного диализа, по показателям уровня креатинина и мочевины в крови).

Как диагностируют аГУС?

Атипичный гемолитико-уремический синдром очень редкое заболевание, многие врачи никогда с ним не сталкивались. Кроме того, признаки и клинические проявления аГУС схожи с другими заболеваниями (тромботическая тромбоцитопеническая пурпура или ТТП, ГУС, вызванный *E. coli*, и другие формы ТМА), поэтому его сложно диагностировать. При установлении диагноза врачи и медицинский персонал должны учитывать множество факторов, включая клинические симптомы и результаты лабораторных исследований.

Лабораторные исследования

При начале заболевания или повторных приступах у пациентов с аГУС часто развиваются симптомы, связанные с каким-то тяжелым явлением, происходящим в организме. Во время приступа аГУС по результатам лабораторных исследований могут наблюдаться некоторые явные признаки заболевания:

- **тромбоциты:** снижение уровня (возможно уменьшение уровня ниже 150 x 109/л при норме 150–400 x 109/л);
- **гемоглобин:** снижение уровня (возможно уменьшение уровня до 60–70 г/л при нормальном уровне 120–153 г/л);
- **гаптоглобин:** снижение уровня;
- **лактатдегидрогеназа (LDH):** повышенный уровень;
- **креатинин:** повышенный уровень (свидетельствует о нарушениях функции почек);
- **АМК (азот мочевины крови):** повышенный уровень (свидетельствует о нарушениях функции почек).

Анализ концентрации ADAMTS13

ADAMTS13 представляет собой белок, присутствующий в здоровом организме и действующий против белка, который участвует в формировании тромбов. Белок ADAMTS13 и второй парный белок вместе участвуют в образовании и разрушении тромбов. В некоторых случаях тромбы полезны для организма, например при порезе они помогают остановить кровотечение. При ТТП уровень белка ADAMTS13 значительно снижен, а в случае аГУС он находится в пределах нормы. Таким образом, исследование ADAMTS13 помогает исключить диагноз ТТП.

Генетическое исследование

По данным последних исследований, примерно у половины пациентов с аГУС присутствует определенная мутация (мутации) генов, которая контролирует систему комплемента. Исследователи работают над выявлением других таких генов. Определение генетической мутации (мутаций) не всегда является необходимым условием для диагностики аГУС и начала лечения, однако оно может оказать помощь в вопросах, возникающих в ходе лечения заболевания, например по поводу соответствия критериям для трансплантации почек.

Помимо генетического исследования врачи также могут провести анализ на наличие аутоантител, которые воздействуют на деятельность системы комплемента таким же образом, как мутации. Генетическое исследование может занять до месяцев.



аГУС ВОПРОСЫ ПАЦИЕНТОВ



Что произойдет после того, как мне будет поставлен диагноз аГУС? Смогу ли я излечиться?

Атипичный гемолитико-уремический синдром – это хроническое неизлечимое заболевание. До недавнего времени стандартная терапия аГУС включала поддерживающее и симптоматическое лечение, но не была направлена на излечение основного заболевания. В целом подобные методы терапии эффективны для облегчения симптомов. Тем не менее они не могут в значимой степени предотвратить развитие рецидивов заболевания. Кроме того, использование таких методов связано с различными трудностями для пациента, включая частое проведение терапии и существенное снижение качества жизни.

В течение нескольких лет в мире успешно применяется экулизумаб – эффективное средство для лечения детей и взрослых с аГУС. Этот препарат быстро стал новым стандартом терапии.

После постановки заключительного диагноза (часто определяется как отсутствие ответа на терапию плазмой) и оценки симптомов, наблюдаемых у пациента, может быть разработан комплексный план терапии, целью которой являются как клинические проявления, так и причина заболевания.

Как диагноз аГУС повлияет на мою жизнь?

Если вам недавно диагностировали аГУС, то в зависимости от тяжести заболевания вас могут госпитализировать на несколько дней или недель (до нормализации показателей крови). В этот период пациенты и их семьи могут быть испуганы и находиться в замешательстве.

Симптомы и лечение аГУС могут негативно отразиться на состоянии здоровья и качестве жизни. Терапия основного заболевания экулизумабом имеет множество преимуществ.

Мне диагностировали ТТП, а затем аГУС. У меня оба заболевания?

ТТП и аГУС относятся к группе заболеваний, вызываемых ТМА, и проявляются схожими симптомами, однако основные причины их развития различаются. ТТП развивается из-за дефицита белка ADAMTS13, в то время как аГУС связан не с этой причиной, а с генетическими или приобретенными заболеваниями системы комплемента. До недавнего времени считалось, что у пациента может быть только одно из этих заболеваний – либо ТТП, либо аГУС. Тем не менее эти заболевания способны развиваться одновременно. Лабораторные исследования помогают установить наличие у пациента аГУС, ТТП или обоих заболеваний.

Врач какой специальности будет заниматься моим лечением?

В зависимости от местонахождения и возраста пациента, а также от стадии заболевания в лечении пациентов с аГУС участвуют нефролог (специалист по заболеваниям почек) и (или) гематолог (специалист по заболеваниям крови). Для лечения ранних или тяжелых клинических проявлений заболевания врачи используют поддерживающую терапию. После диагностики аГУС врач, скорее всего, назначит вам лечение экулизумабом.

Желательно, чтобы у вас были прикрепленные нефролог и гематолог, которые бы вместе решали вопросы вашего лечения. Это важная составляющая лечения – вам следует отстаивать право на нее. При поражении почек более активное участие в лечении может принимать нефролог.

Какие виды поддерживающей терапии можно использовать для купирования симптомов аГУС?

Переливание крови

Переливание крови практически всегда является первой линией симптоматической терапии. Пациентов с аГУС, как правило, госпитализируют с анемией – состоянием, для которого характерен дефицит здоровых эритроцитов. Для стабилизации состояния пациентам вводят эритроцитарную массу, цельную кровь и (или) тромбоциты. Эти действия помогают временно восстановить нормальные показатели крови, но не лечат само заболевание.

Плазмаферез

Почти все пациенты с ТМА без окончательного диагноза проходят плазмаферез, для большинства она является жизненно необходимой. Особенно важна плазмаферез пациентам, которым впоследствии ставят диагноз ТТП или ТМА, связанный с другим заболеванием. У небольшой части пациентов выявляют ГУС, вызванный *E. coli*, или аГУС.

Приблизительно 50% пациентов с аГУС изначально отвечают на плазмаферез. Плазмаферез является наиболее традиционным методом лечения аГУС, однако она не направлена на лечение основного заболевания, особенно в долгосрочной перспективе.

Существуют 2 типа плазмафереза:

- Инфузия плазмы – это переливание плазмы (жидкого компонента крови) здоровых доноров пациентам с аГУС.
- При плазмаферезе у пациента удаляют часть крови с поврежденной плазмой (в которой белки системы комплемента отсутствуют или повреждены) и замещают донорской плазмой. Одна процедура плазмафереза может занять от 1 до 3 часов, разовая инфузия плазмы – от 30 минут до нескольких часов.

Плазмаферез проводят каждый день до стабилизации состояния пациентов, нормализации уровня тромбоцитов и ЛДГ.

В связи с тем что плазмаферез подразумевает введение препарата человеческой крови, у некоторых пациентов могут развиваться аллергические реакции легкой или тяжелой степени, требующие применения противоаллергических препаратов, использования плазмы, обработанной методом «растворитель/детергент», или пре-

ращения терапии. В настоящий момент плазмаферез проводится всем пациентам с ТМА без окончательного диагноза. Рандомизированные клинические исследования о роли плазмафереза при аГУС не проводились.

В ходе клинических исследований было показано, что плазмаферез связана с незамедлительным клиническим ответом практически у половины пациентов, однако даже у пациентов с исходным ответом на терапию впоследствии состояние ухудшается примерно в половине случаев. Замещение/трансфузия плазмы не помогает в терапии основного заболевания и не является лечением, поэтому симптомы с течением времени могут возобновиться.

Диализ

Атипичный гемолитико-уремический синдром может спровоцировать развитие временных или необратимых нарушений функции почек. Если почки не работают должным образом, для временного замещения функции почек возможно использование диализа. Специальный диализный аппарат удаляет из крови продукты обмена и избыточную жидкость, искусственно компенсируя утраченные функции почек. Диализ необходим для поддержания жизни пациентов. Тем не менее это инвазивный метод, который может вызвать ряд дополнительных осложнений.

Трансплантация почки не рассматривается в качестве эффективного метода терапии для подавляющего числа пациентов с аГУС. В большинстве случаев трансплантация будет неэффективной без соответствующего лечения или перевода заболевания в стадию ремиссии для предотвращения повторного поражения почек.

Существуют ли препараты для лечения аГУС?

Экулизумаб стал первым и единственным лекарственным средством, направленным на лечение аГУС, а не только на купирование симптомов заболевания. В отличие от плазмафереза, при которой отсутствующие или измененные белки системы комплемента замещаются клетками донорской крови, экулизумаб работает с ключевыми участками системы комплемента, препятствуя их активации и атаке здоровых клеток крови.

Клинические исследования экулизумаба у подростков и взрослых пациентов с аГУС доказали его высокую эффективность и безопасность (при соответствующей профилактике развития некоторых инфекций) в терапии аГУС. Применение препарата способствует улучшению качества жизни, о чем сообщили пациенты. В отличие от плазмафереза экулизумаб может повлиять на течение заболевания, скорректировать и восстановить функцию почек у некоторых пациентов. Экулизумаб впервые предоставляет реальную возможность проведения трансплантации у пациентов с аГУС на постоянном диализе.

Специалисты во всем мире рекомендуют начинать терапию экулизумабом сразу после подтверждения диагноза аГУС (как правило, после исключения других видов ТМА) у детей и взрослых. Специалисты также рекомендуют немедленное начало терапии экулизумабом у пациентов с поражением почек или почечной недостаточностью вне зависимости от того, находятся ли они на диализе или перенесли трансплантацию почек.

Необходимо учитывать различные методы лечения и обсудить конкретные схемы терапии с нефрологом и (или) гематологом.

Если аГУС – это генетическое заболевание, то нужно ли обследовать членов моей семьи?

После подтверждения генетического характера аГУС (выявления мутации) существует риск, что ближайшие родственники могут быть носителями заболевания вне зависимости от наличия симптомов. Необходимости в обследовании членов семьи нет, однако в лечении пациента (особенно в выборе метода лечения и некоторых случаях трансплантации почек) генетическое исследование может быть полезным, также как повышение информированности и обучение родственников пациента.

Проведение генетического исследования является личным решением пациента и его родственников, которое можно обсудить с лечащим врачом или консультантом-генетиком.

Разговор со специалистом может помочь вам, если вы сомневаетесь по поводу необходимости, преимуществ и рисков генетического исследования для себя или родственников.





МОО «Другая Жизнь»
www.life-complement.com

Данная брошюра предназначена для использования только в информационных целях.

Если вы или ваш знакомый подозреваете у себя аГУС, а также если у вас было диагностировано это заболевание, то необходимо проконсультироваться с медицинским работником по поводу диагностики, купирования симптомов и необходимого лечения.