

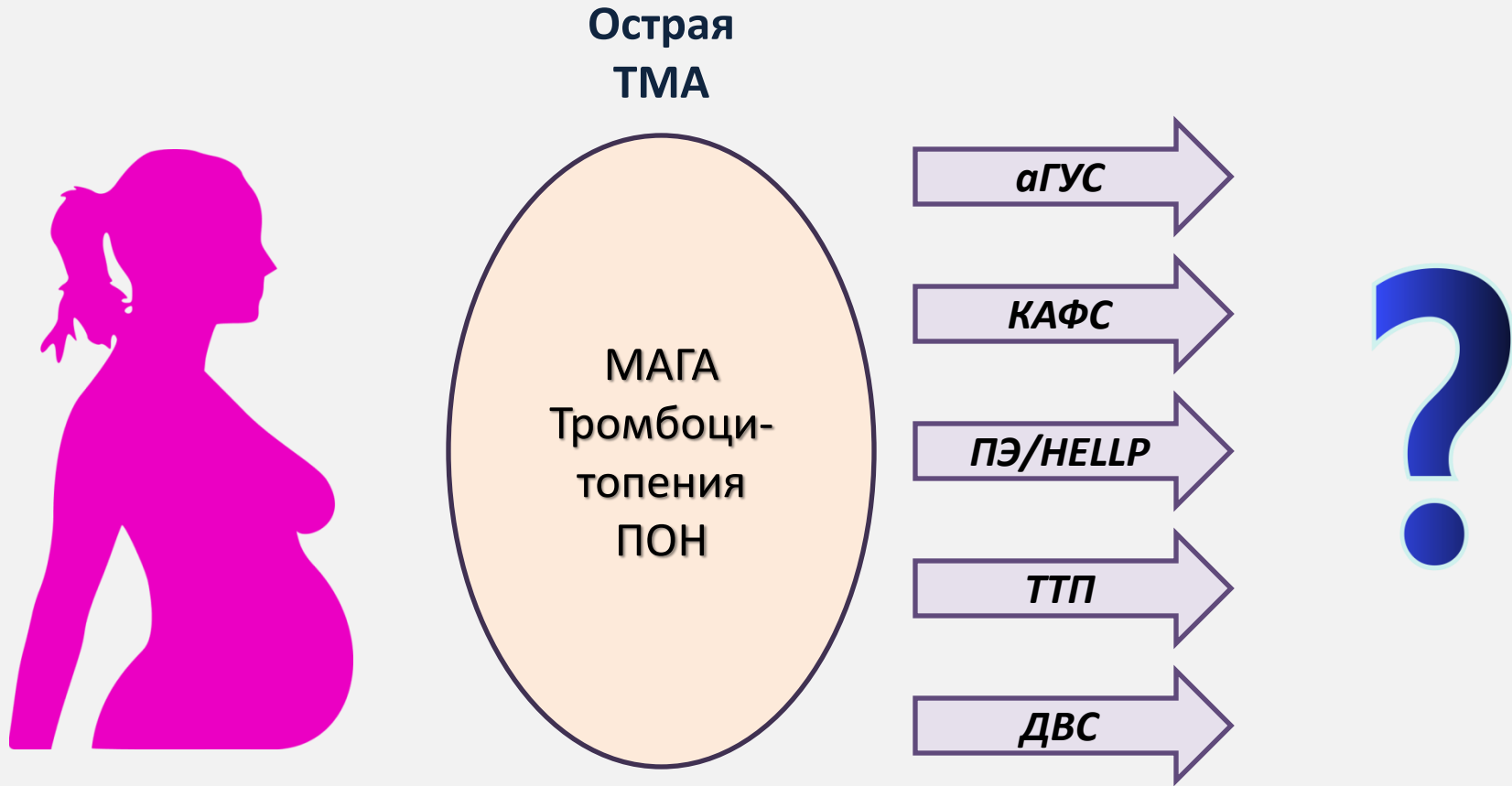


Комплемент-блокирующая терапия при акушерских тромботических микроангиопатиях

Коротчаева Ю.В.

Всероссийский образовательный форум «Теория и практика анестезии и интенсивной терапии: мультидисциплинарный подход»
г. Хабаровск, 22-23 апреля 2019 г.

Акушерская ТМА



Количество ежегодно верифицированных диагнозов акушерского аГУС (n=69)

Материнская смертность

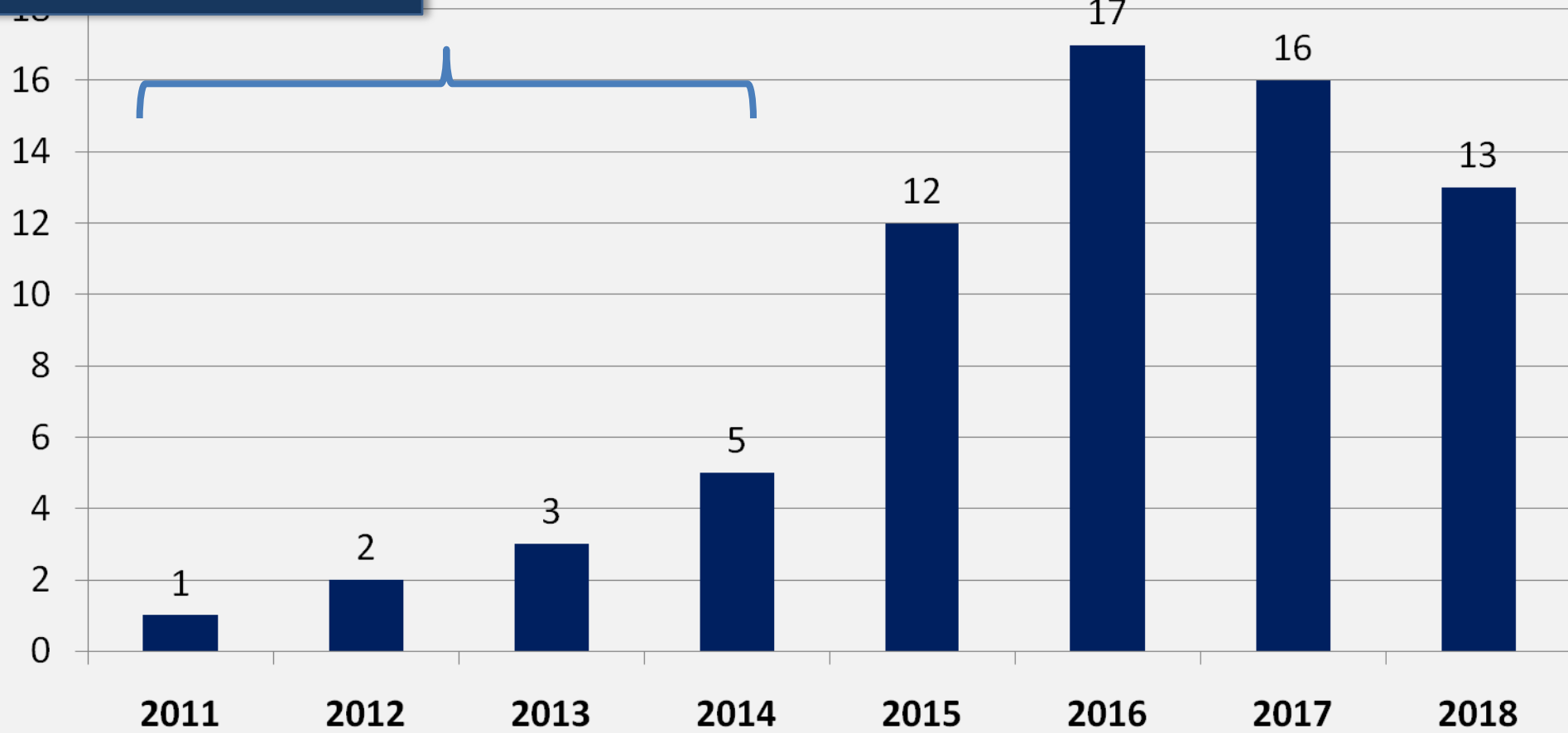
45-55%

33%

12%

25%

23%



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

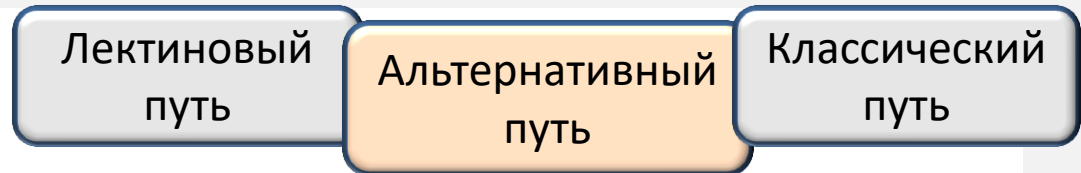
- У 21% (21/100) женщин с аГУС заболевание дебютировало во время беременности или после родов
- У 80% развивается после родов
- У 62% (13/21) пациенток с аГУС в течение первого месяца после манифестации ТМА развилась терминальная ХПН
- Материнская смертность достигает 50-60%

Классификация аГУС:

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

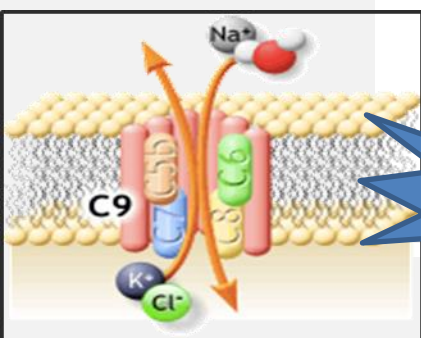
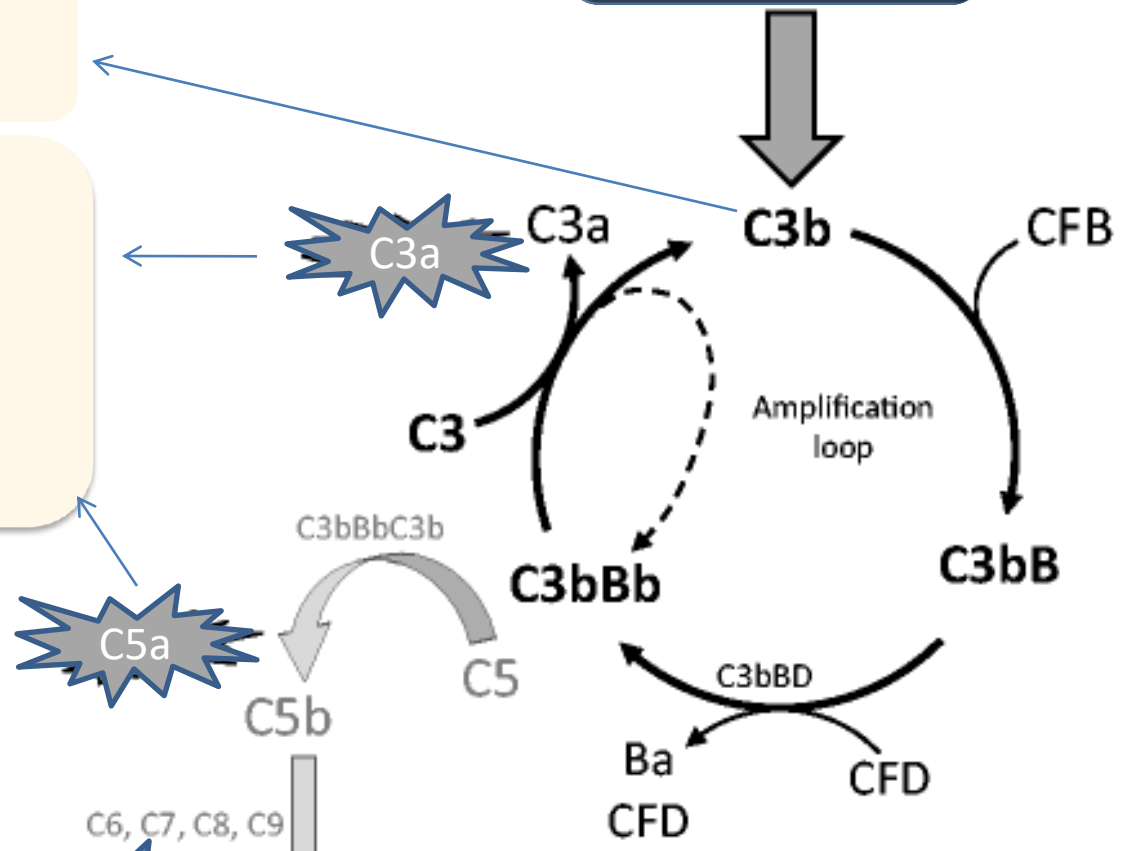
Схема активации комплемента

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

Активация комплемента, контроль и механизмы дисрегуляции

- Непосредственное уничтожение патологического агента (комплекс мембранной атаки – МАК=ТКК)
- Индукция фагоцитоза (C5a)
- Индукция воспаления (C3a, C5a, C5b-9)
- Прокоагулянтная активность (C5a, C5b-9)
- Удаление ИК и поврежденных клеток
- Усиление приобретенного иммунитета

Избыточная активация/нарушение регуляции

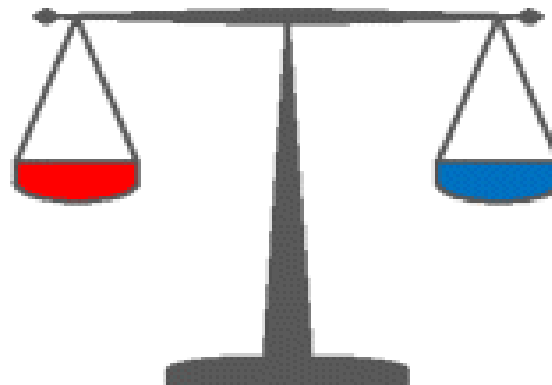


Воспаление
тромбоз

дисрегуляции

Активация

Контроль

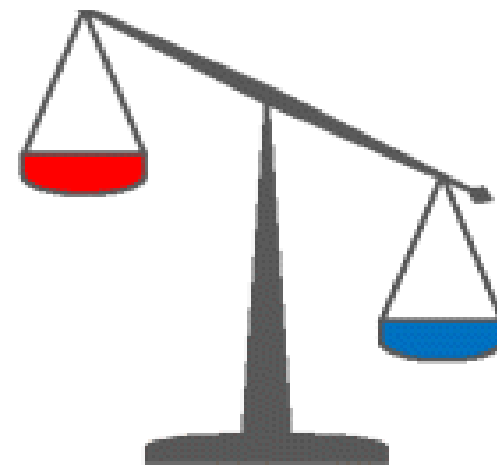


Гомеостаз

Факторы дисбаланса

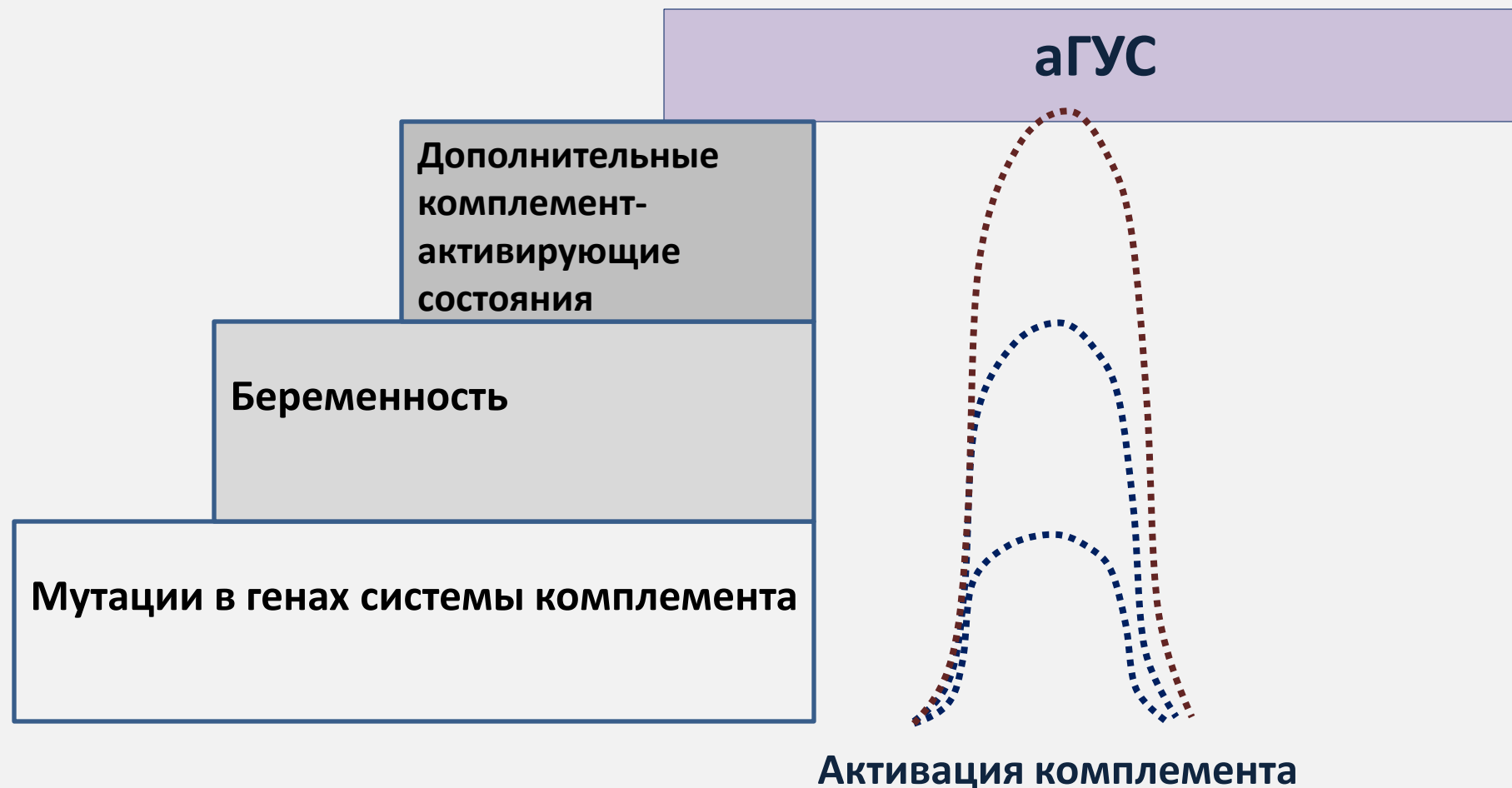
- Редкие мутации
- Полиморфизмы
- Функциональный дефицит/избыток регуляторов
- Аутоантитела
- Другие факторы

Избыточная регуляция/нарушение активации

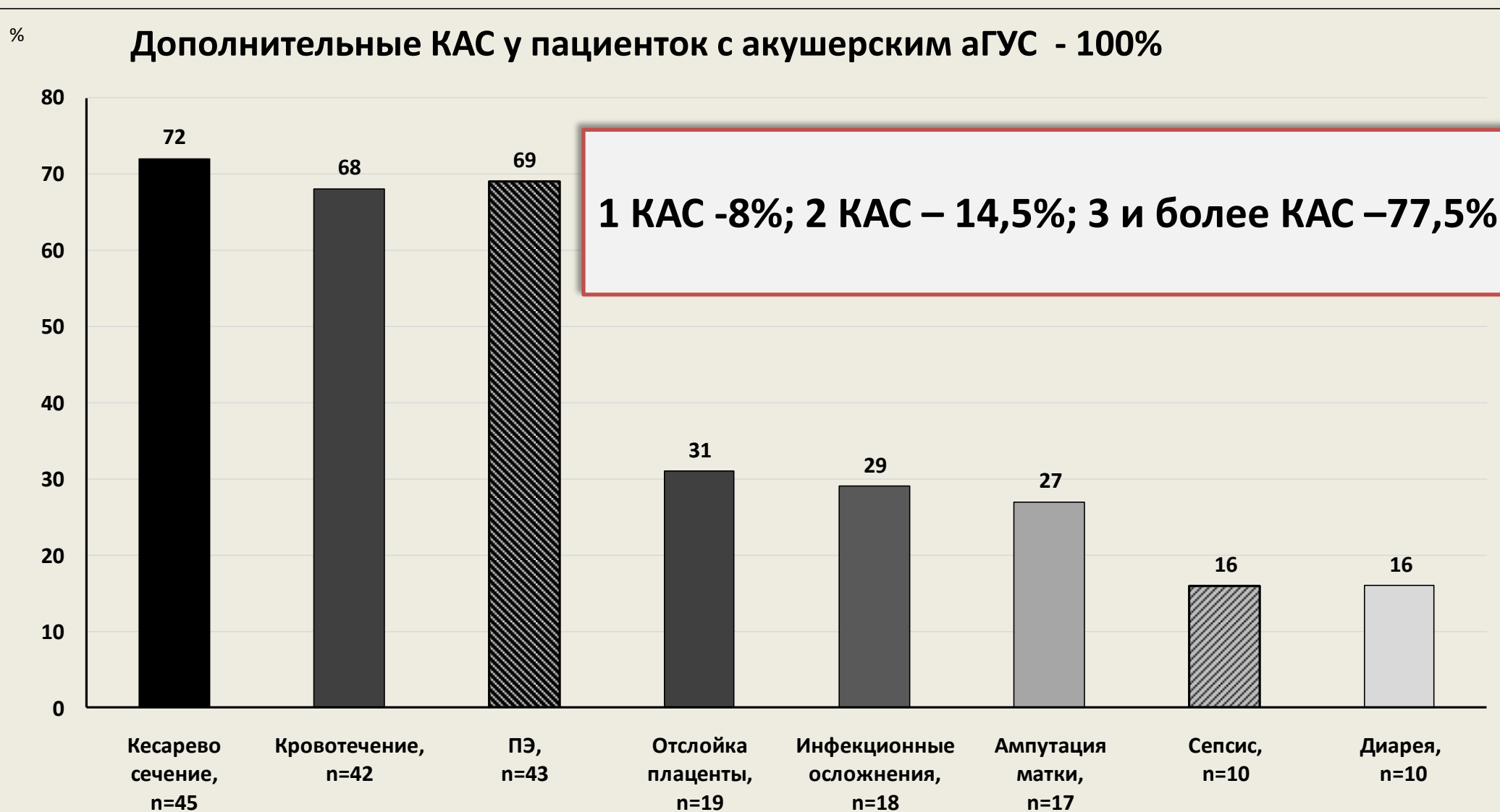


инфекция

Факторы, способствующие развитию акушерского аГУС



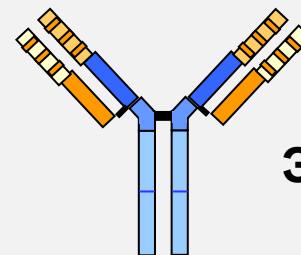
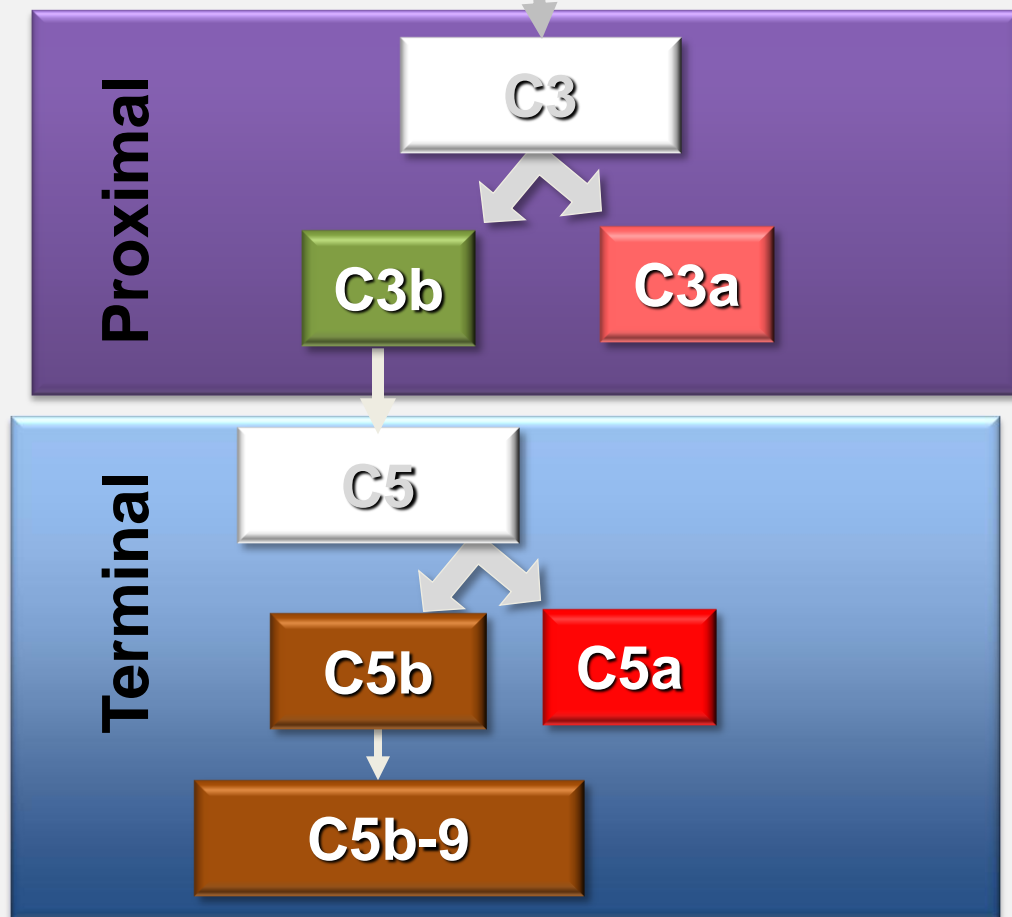
Дополнительные комплемент-активирующие состояния на заключительном этапе беременности (n=61)



Экулизумаб - рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело класса IgG к C5 компоненту комплемента

комплемента

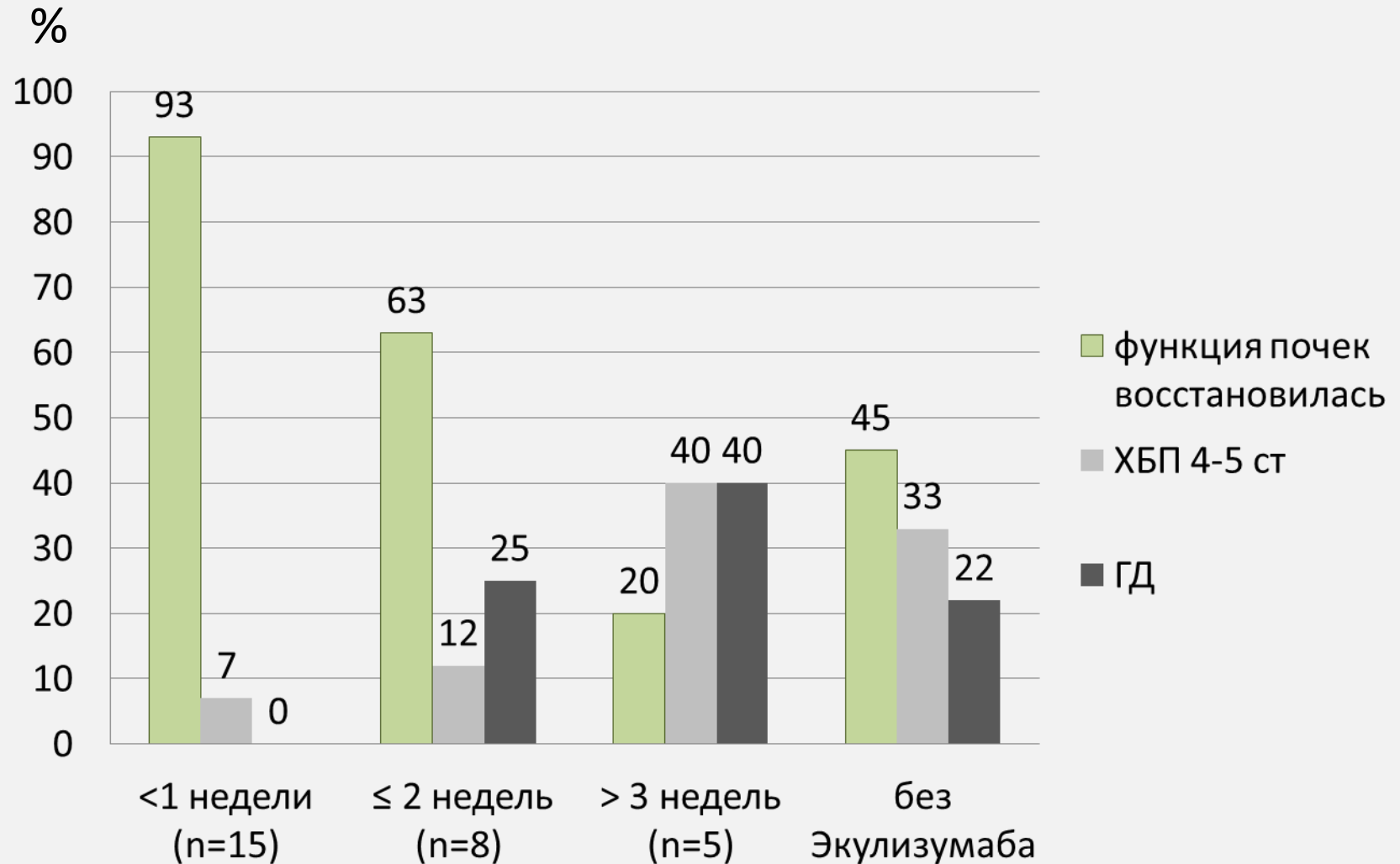
Каскад комплемента



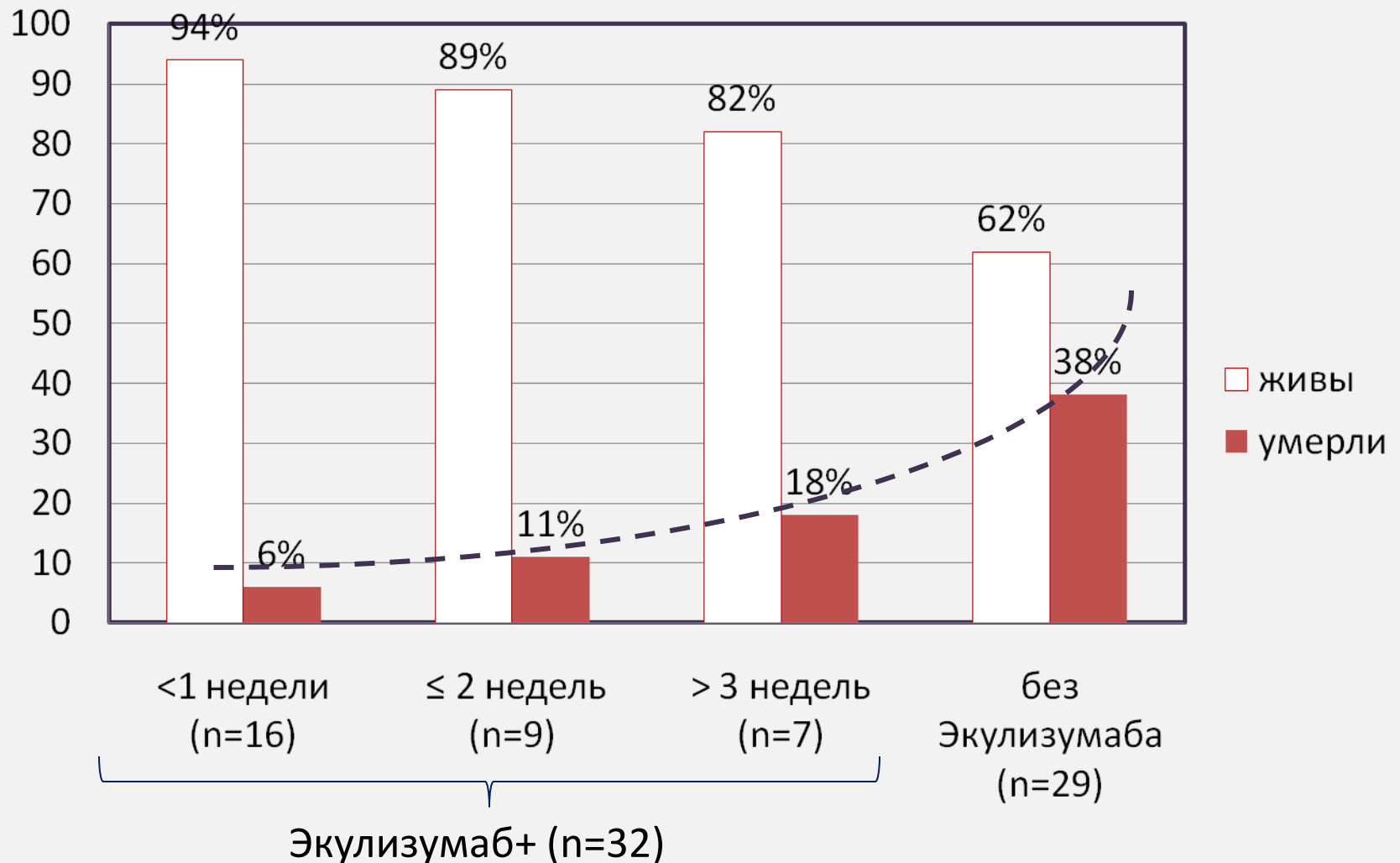
Экулизумаб

- Блокирует терминальные компоненты комплемента
- Связывает C5
- Блокирует расщепление C5a и C5b
- Препятствует образованию мембрано-атакующего комплекса C5b-9
- Подавляет провоспалительное, протромботическое и литическое действия комплемента, предотвращая повреждение эндотелия и прекращая процессы микроциркуляторного тромбообразования

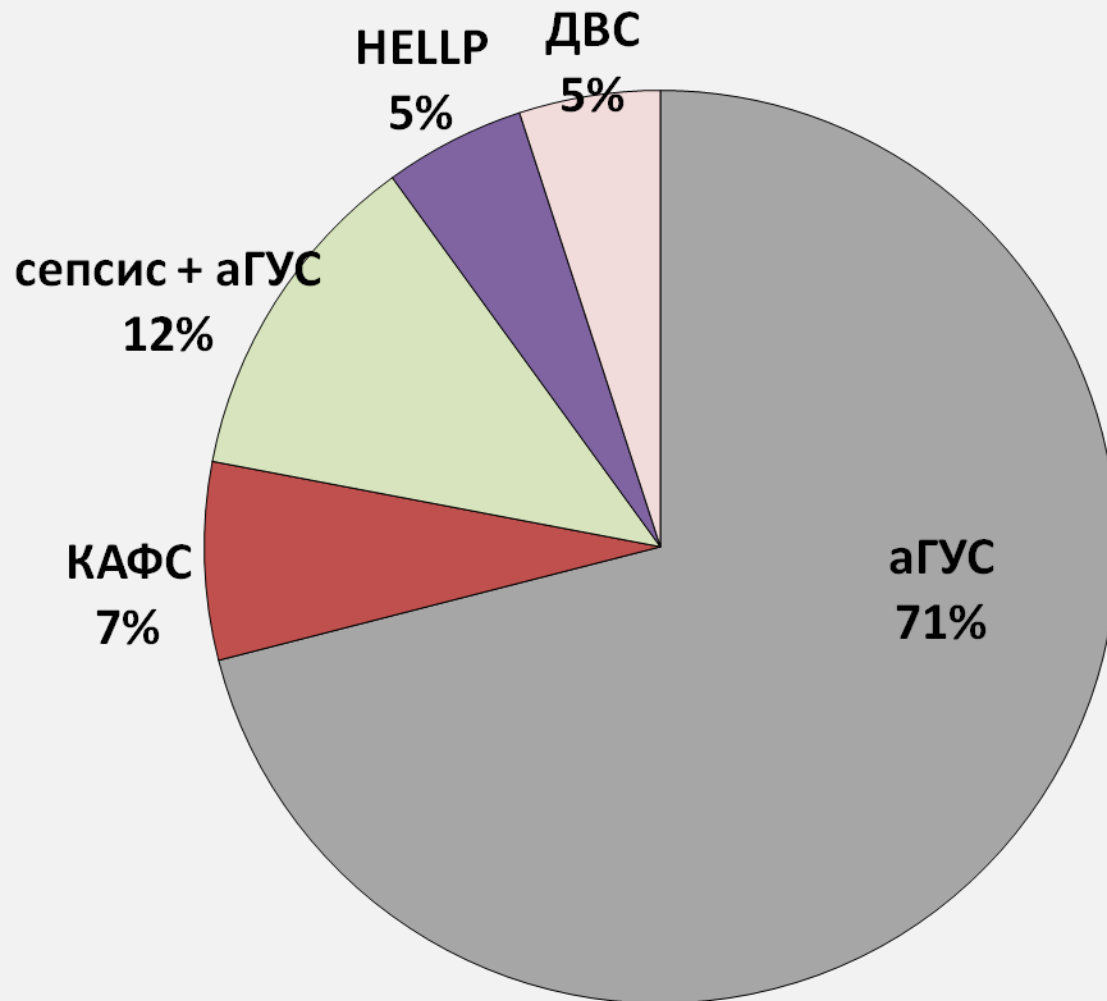
Почечный исход в зависимости от времени начала лечения и без лечения Экулизумабом (n=61)



Материнский исход в в разные сроки от начала лечения Экулизумабом и без лечения препаратом (n=61)



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



Характерные признаки акушерской ТМА:

- МАГА
- Тромбоцитопения
- ОПП
- ПОН

Акушерские осложнения - факторы риска ТМА



История заболевания

В 2015 г. (21 год) 1-я беременность, протекала без изменений (срочные роды на 42 неделе, ребенок 3500 гр, рост 52 см).

В 2016 г. (22 года) 2-я беременность - выкидыш на сроке 10 недель.

В 2017 г. – 3-я беременность (настоящая)

С 35 недели - отеки нижних конечностей, АД до 140/100 мм.рт.ст. Госпитализирована в Перинатальный центр по месту жительства. При обследовании:

- ✓ гемоглобин (Hb) 118 г/л ПУ 0,5 г/л
- ✓ тромбоциты 263 тыс в мкл
- ✓ фибриноген 3,5г/л
- ✓ креатинин сыворотки 64 мкмоль/л.

Диагноз: Преэклампсия. Терапия: магнезия, допегит 500мг /с, амлодипин 20мг /с .

АД стабилизировано на уровне 110/70 мм.рт.ст.

Через 4 дня, на сроке 35-36 недель – преждевременная отслойка плаценты, острый дистресс синдром плода, экстренно оперативно родоразрешена (ребенок 2650 гр., 45см). Объем кровопотери составил 1500мл.

Через 2 часа после родоразрешения:

- ✓ Гемоглобин 109-83 г/л,
- ✓ Тромбоциты 161-86 тыс. в мкл
- ✓ Лейкоциты 12,8 – 35,6 тыс
- ✓ АСТ, АЛТ, билирубин, креатинин, глюкоза – N

В течение суток

Диурез ↓ 300 мл/с

АД ↑ 140/100 мм.рт.ст

- | | |
|---|---------------------------|
| ✓ Креатинин 329 мкмоль/л (N до 110) | Гемоглобин – 80-76 г/л |
| ✓ АСТ – 188 ед/л (норма 0-40) | Тромбоциты – 51 тыс.в мкл |
| ✓ непрямой билирубин – 83 мкмоль/л (N 5-21) | Лейкоциты – 34 тыс. |
| ✓ ЛДГ – 2108ед/л (N 240-480) | |
| ✓ Фибриноген 1,6 г/л (N 1,8-4,0). | |

УЗИ – свободная жидкость в брюшной полости, гематома швов на матке

Экстренная релапаротомия, экстирпация матки по жизненным показаниям. Объем

кровопотери 600 мл.

В динамике:

- ✓ острая дыхательная недостаточность, потребовавшая ИВЛ
- ✓ ОПП (анурия, гипергидратация), начата терапия сеансами ПВВГДФ.

✓ гемоглобин 76-83 г/л АСТ 188 – 39 ЕД/л

✓ тромбоциты 51-66 тыс в мкл

✓ ЛДГ 2108 – 3775 ЕД/л

✓ креатинин 329 мкмоль/л.

Диагноз: ТМА

Лечение:

- Инфузионная терапия
- Антибактериальная терапия
- Трансфузии эритроцитной массы, СЗП (в виде трансфузий по 500 мл/сут.).

ADAMTS 13 – 42% (N 93 – 113%)

АНФ отр.

C₃ 1,07 г/л (N 0,83 – 1,93)

C₄ 0,14 г/л (N 0,15 – 0,57)

волчаночный антикоагулянт – 1,29 сек. (N<1,2)

Диагноз: аГУС

Лечение

Роды
28.03.17

Экулизумаб

900 мг

1200 мг

7	31.03.17	28.04.17
Гемоглобин, г/л	83 – 98	110
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	66 – 259	218
Креатинин, мкмоль/л	330	115
ЛДГ, ЕД/л	3775 – 1571	576

Прекращена
ИВЛ

Прекращена
ЗПТ

Клексан 0,6 мг/с

- острый флеботромбоз глубоких вен правой нижней конечности
- ↓ зрения

Диагноз: ПАФС?

ВА- пол.(1,56 сек)

↑ антител к $\beta 2$ -ГП-1 - 48,53 отн.ед./мл
(N < 20)

АКЛ - N

Диагноз: Первичный
АФС

Диагностические критерии КАФС (принятые на 10-м Международном конгрессе по АФС в г. Таормина (Сицилия, Италия, сентябрь-октябрь 2002 г.)

1. Клинические проявления окклюзии сосудов трех или более органов и систем органов¹
2. Развитие клинических проявлений одновременно или, по крайней мере, с промежутком не более недели.
3. Гистологическое подтверждение окклюзии сосудов мелкого калибра, по меньшей мере, в одном органе².
4. Серологическое подтверждение наличия АФА: волчаночный антикоагулянт, и/или антитела к антикардиолипину, и/или анти-b2-гликопротеину I³

Диагнозу КАФС (definite CAPS) соответствует наличие всех четырех указанных критериев.

Вероятный диагноз КАФС (probable CAPS) можно заподозрить при обнаружении следующих комбинаций критериев:

- всех четырех критериев с вовлечением двухорганов или систем органов;
- всех четырех критериев при невозможности лабораторного подтверждения АФА по истечении 6 нед. после получения первых положительных лабораторных результатов (в случае ранней смерти пациента с неустановленным ранее диагнозом АФС);
- критериев 1, 2, 4 (если окклюзию мелких сосудов невозможно подтвердить гистологически);
- критериев 1, 3, 4 (если третий эпизод развивается позже одной недели, но в течение первого месяца после вторичного поражения, несмотря на антикоагулянтную терапию)

¹Диагноз тромбоза почечных сосудов устанавливают при увеличении уровня креатинина в сыворотке крови в 2 раза, артериальной гипертензии – более 180/110 мм рт. ст., протеинурии – более 500 мг/сут.

²При гистологическом исследовании выявляется тромбоз, хотя может обнаруживаться и васкулит.

³Если ранее диагноз АФС не ставился, для серологического подтверждения необходимо выявление АФА, по меньшей мере, в двух случаях с интервалом не менее 6 нед. (не обязательно во время клинических проявлений) (при последнем пересмотре классификации АФС рекомендуется увеличить интервал между серологическими анализами до 12 нед.

Лечение

Роды
28.03.17

Экулизумаб

900 мг

1200 мг

7	31.03.17	28.04.17	Май 2017	Июнь 2017 кл. Е.М.Тареева	Ноябрь 2017
Гемоглобин, г/л	83 – 98	110	120	139	135
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	66 – 259	218	244	240	222
Креатинин, мкмоль/л	330	115	96	92 (СКФ 81 мл/мин)	76
ЛДГ, Ед/л	3775 – 1571	576		432	

Прекращена
ИВЛ

Прекращена
ЗПТ

Клексан 0,6 мг/с

- острый флеботромбоз глубоких вен правой нижней конечности
- ↓ зрения

Генетическое исследование системы комплемента – патогенных мутаций не найдено

Диагноз: Первичный АФС

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

Мутации, нарушающие функцию (патогенные)

Вероятно патогенные

Варианты генов системы комплемента

С неясным клиническим значением

Генетическое исследование системы комплемента – патогенных мутаций не найдено

Мутации с неясным клиническим значением:

CFH c.1419G>A

CFH c.184G>A

CFH c.1204C>T

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 c.2699C>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 c.1204C>T, THBD c.1418C>T рег
	CFH c.184G>A рег, CFH c.1204C>T, CFH c.1419G>A рег, CFHR5 c485_486dupAA
	ADAMTS13 c.2699C>T, ADAMTS13 c.1342C>G рег, ADAMTS13 c.19C>T рег, ADAMTS13 c.1852C>G рег
	CFH c.1204C>T, CFH c.2808G>T рег, THBD c.1418C>T рег, ADAMTS13 c.2699C>T рег

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

(потенциальное расширение показаний к применению экулизумаба).

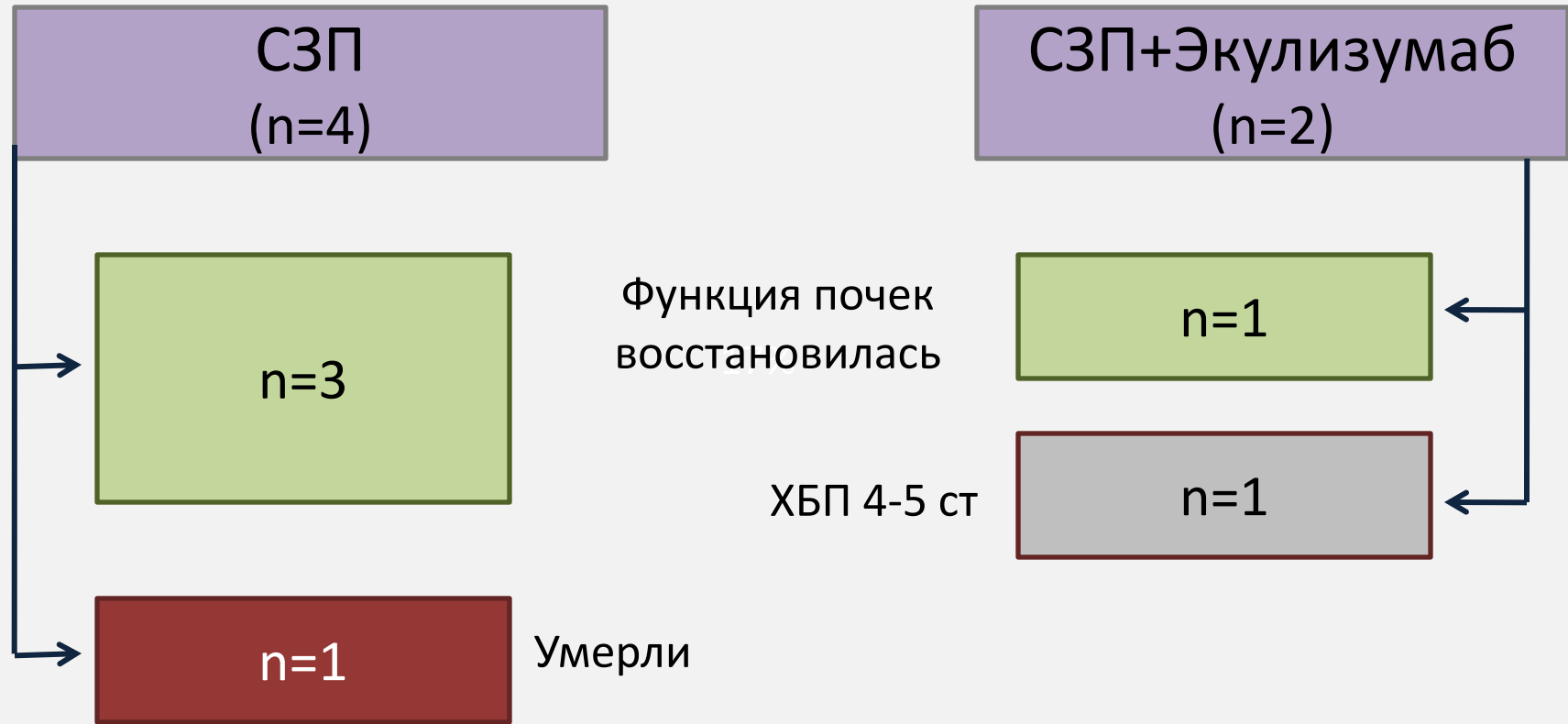
Заболевание	Субъекты	лечение	Основные моменты	ссылка
АФС	Беременная мышь	человеческий IgG, содержащий антитела к АКЛ	Антитела или пептиды, блокируя взаимодействие рецепторов C5a-C5A, предотвращают развитие осложнений беременности.	Girardi G. et al J. Clin. Invest. 2003 , 112, 1644–1654.
	Небеременная 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 C5 в антифосфолипидном антителоопосредованном тромбогенезе .	Romay-Penabad, Z. et al. Lupus 2014 , 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
АФС	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> 2017 , <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> 2018 , <i>97</i> , e12584.

Почечный исход и летальность при акушерском КАФС (n=6)



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
HELLP	16 беременных с HELLP	N / A	Повышенная активация комплемента в сыворотке крови	Sabau, L.. Et al. <i>Thromb. Res.</i> 2016 , 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> 2016 , 44, 390–398.

Использование комплемент-блокирующей терапии при HELLP-синдроме?

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

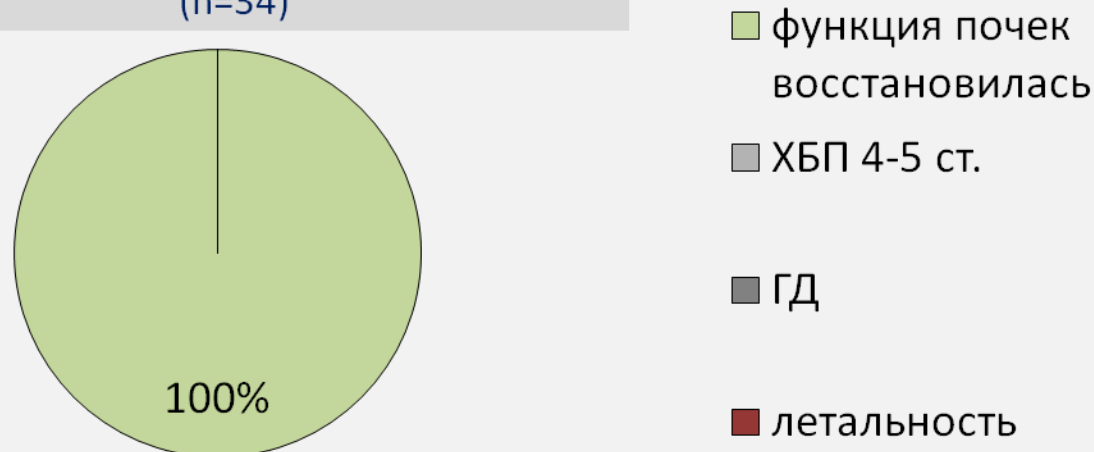
Burwick, R.M.; Feinberg, B.B. Eculizumab for the treatment of preeclampsia/HELLP syndrome. Placenta 2013, 34, 201–203.

➤ 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)



Дифференциальный диагноз послеродовой ТМА

СИМПТОМЫ	HELLP	аГУС	КАФС	Сепсис с ДВС
Динамика после родов (в течение 24-48 час)	положительная	нет отрицательная	нет отрицательная	нет отрицательная
Частота АГ	80%	80-100%	80-100%	↓АД
МАГА	да	да	да	да
Тромбоцитопения	да	да	да	да
ОПП	3-15%	100%	70%	да
Коагулопатия	-/+	-/+	-/+	++
↓ ADAMTS13 (но ≥10%)	-/+	-/+	-/+	+
А и/или В тромбозы	нет	нет	да	да
ПОН	да	да	да	да
Активация АПК	да	да	да	М.б
Лечение	СЗП, Экулизумаб?	СЗП, Экулизумаб	СЗП, Экулизумаб?	СЗП, АБ

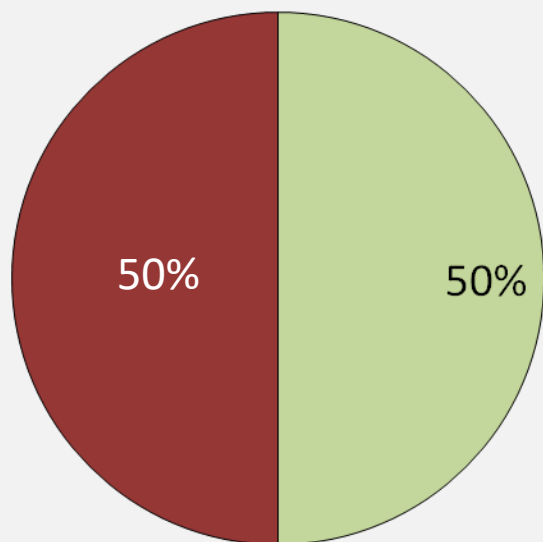
Расширение возможностей применения комплемент-блокирующей терапии при сепсисе

- 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

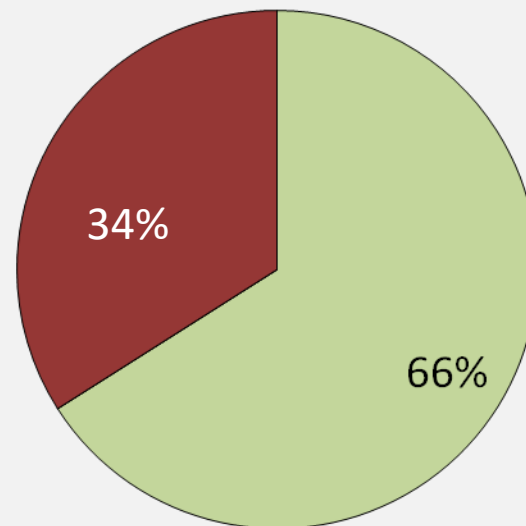
Galic S et al.: A case report of a child with sepsis induced multiorgan failure and massive complement consumption treated with a short course of Eculizumab: A case of crosstalk between coagulation and complement? Medicine (Baltimore). 2019 Jan;98(4):e14105. doi: 10.1097/MD.00000000000014105.

Почечный исход и летальность при акушерском сепсисе (n=16)

Сепсис (без Экулизумаба)
n=10

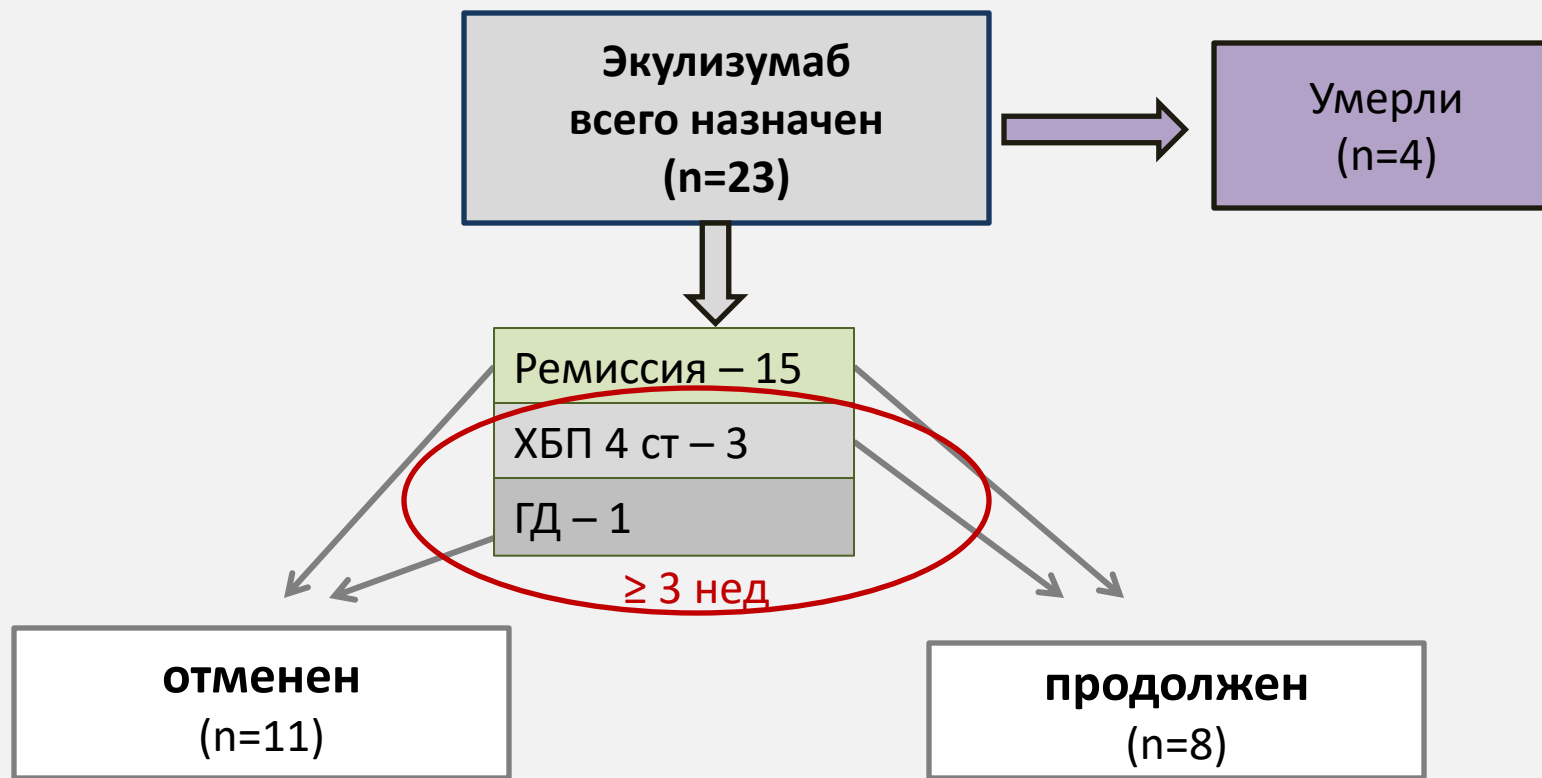


Сепсис (Экулизумаб+)
n=6



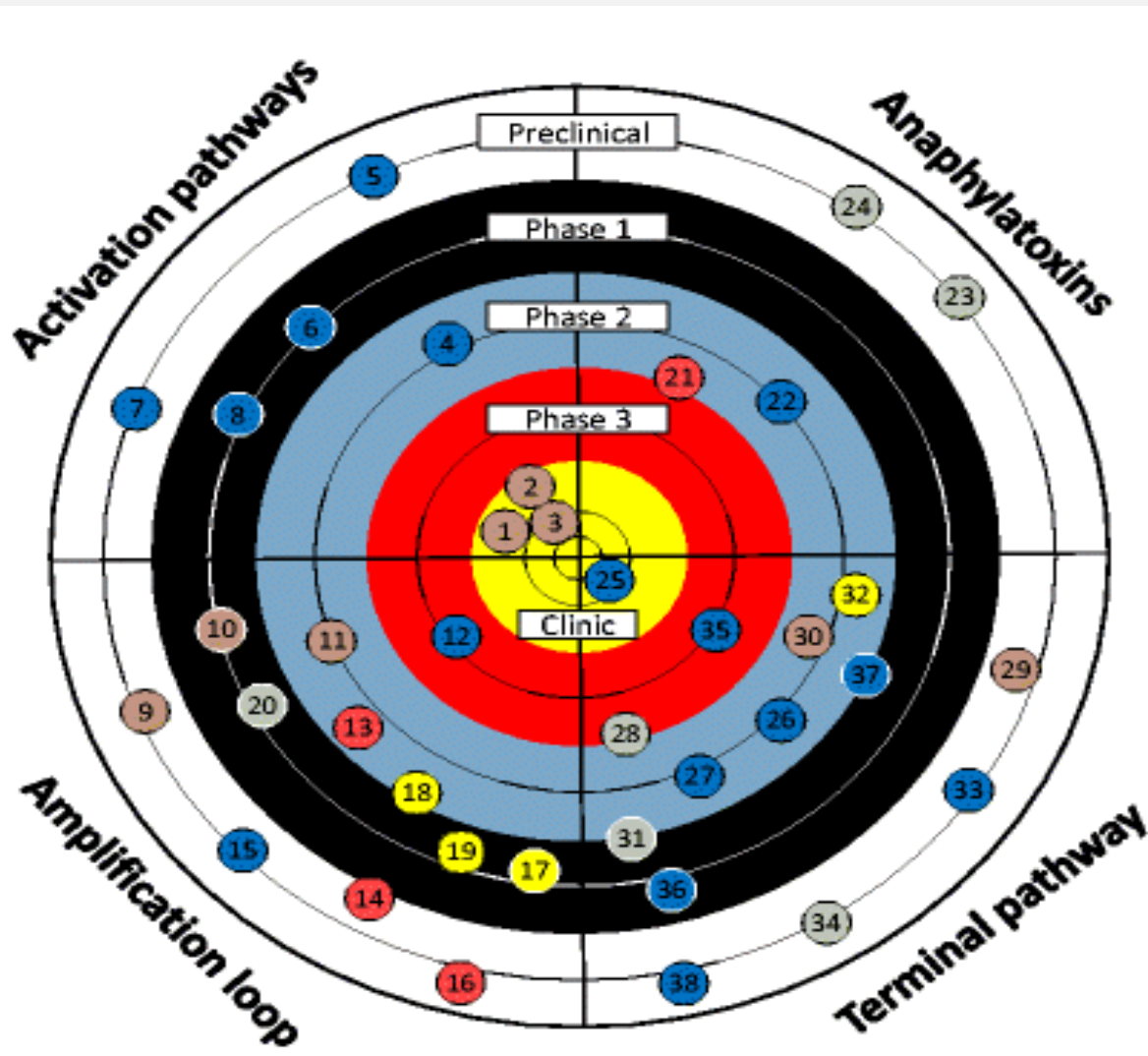
- функция почек восстановилась
- ХБП 4-5 ст.
- ГД
- летальность

Почечный ответ на лечение Экулизумабом, в том числе долгосрочный



Спектр разрабатываемых комплемент-блокирующих препаратов

1. Cinryze; C1inh
2. Berinert; C1inh
3. Ruconest; rC1inh
4. OMS721
5. OMS906
6. TNT-009
7. PRO-02
8. ANX005
9. AMY-201
10. TT30 (ALXN-1102)
11. Mirococept
12. Lampalizumab (IVT)
13. ACH-4471
14. CFD and CFB inhibitors (Novartis)
15. NM9401 and bikaciomab
16. Properdin inhibitor (Novelmed)
17. Compstatin derivative APL-1; (nebulized)
18. Compstatin derivative APL-2 (SC, long-lasting in Ph1; IVT formulation in Ph2)
19. Cp40/AMY-101 (compstatin derivative)
20. IONIS-FB-LRx



21. CCX-168
22. IFX1
23. NOX-D19 to NOX-D21
24. DF-2593A
25. Eculizumab
26. LFG316
27. CLG561 (monotherapy and in combination with LFG316; IVT)
28. Zimura (IVT)
29. SOBI-005
30. Coversin
31. ALN-CCS
32. RA101495
33. Regenesance; anti-C6 mAb
34. Regenesance; C6 antisense
35. Next-generation Soliris, ALXN1210
36. Next-generation Soliris ALXN5500
37. SKY59/RG6107
38. Mubodina

- Antibody
- Small molecule
- Protein/biologic
- Nucleic acid-based therapy
- Peptide

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

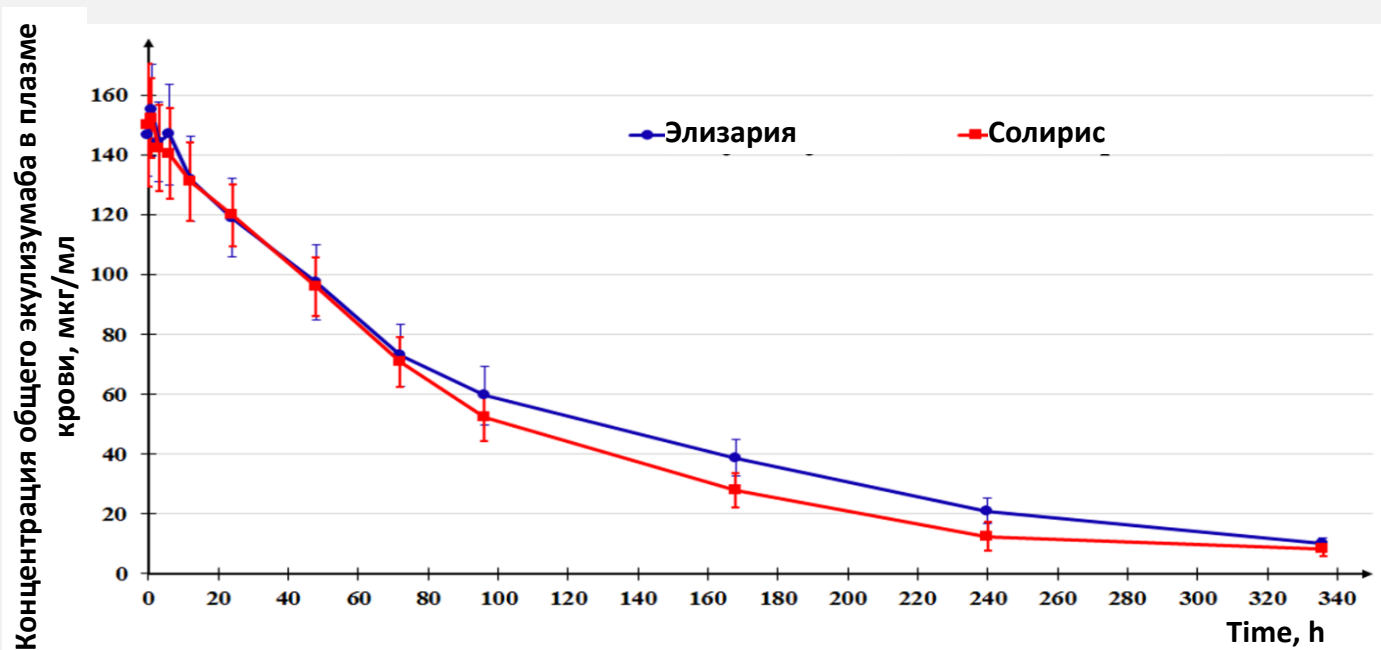


КИ продления терапии: несравнительное исследование безопасности и эффективности долгосрочной терапии у пациентов с ПНГ, ранее завершивших участие в КИ препарата Элизария.

Исследование будет продолжено до рыночной доступности препарата Элизария.



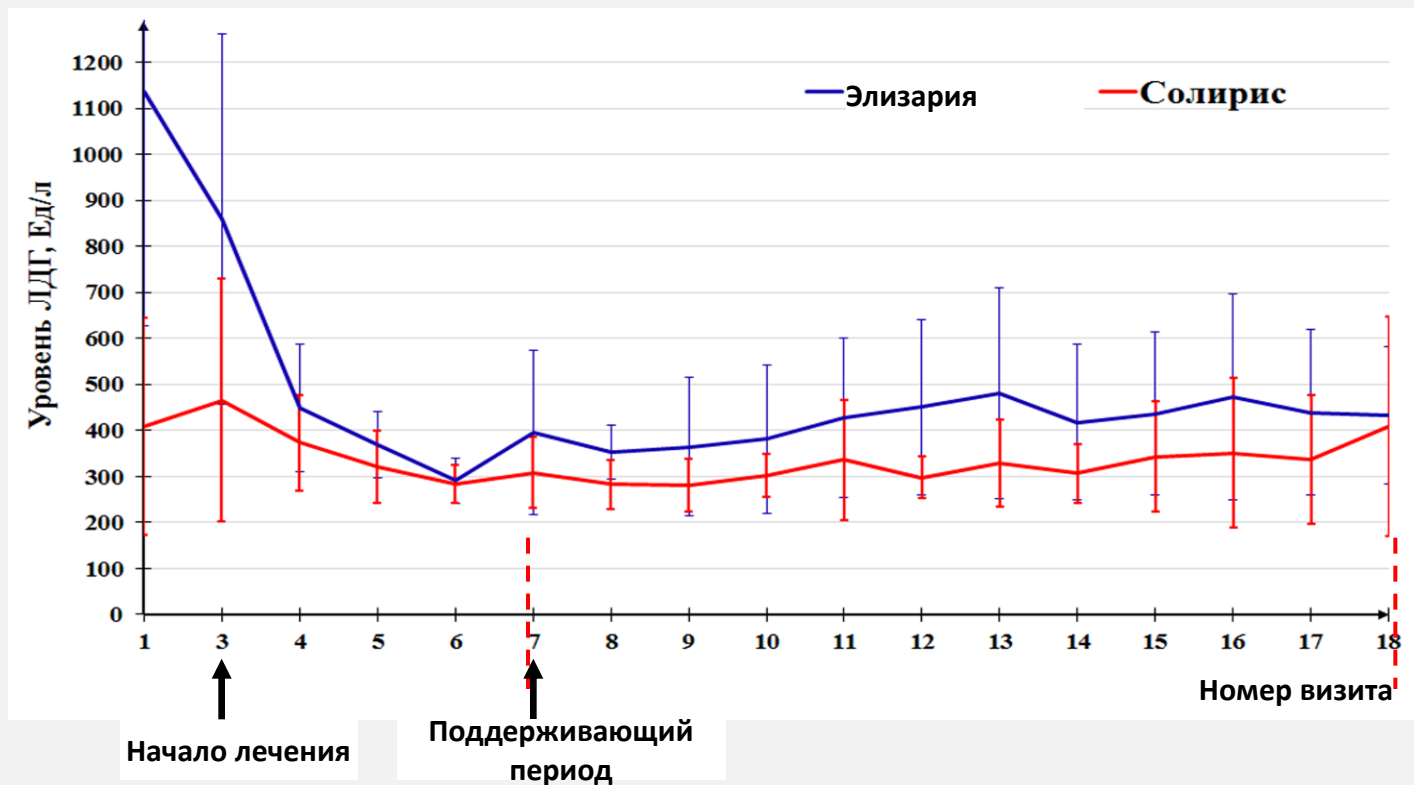
Элизария® I фаза: ФК сопоставимость



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 !