



Kuriame
Lietuvos ateitį
2014–2020 metų
Europos Sąjungos
fondų investicijų
veiksmų programa



Finansuojama iš Europos
regioninės plėtros fondo

www.esinvesicijos.lt

C3 GLOMERULOPATIJŲ DIAGNOSTIKOS, GYDYMO IR STEBĖSENOS METODIKA

Rengėjai:

Prof. Augustina Jankauskienė (Metodikos vadovė)

Viešosios įstaigos Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Pediatrijos centro Specializuoto vaikų ligų skyriaus gydytoja vaikų nefrologė

Viešosios įstaigos Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Retų inkstų ligų ir urogenitalinės sistemos formavimosi ydų kompetencijos centro (vaikų) koordinatorė

Viešosios įstaigos Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų direktorė inovacijoms

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos instituto Vaikų ligų klinikos vadovė

Prof. Rimantė Čerkauskienė

Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Retų ligų koordinavimo centro klinikinio poskyrio koordinatorė

Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Pediatrijos centro Specializuoto vaikų ligų skyriaus gydytoja, konsultantė vaikų nefrologė

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos instituto Vaikų ligų klinikos profesorė

Dr. Karolis Ažukaitis

Viešosios įstaigos Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Pediatrijos centro Specializuoto vaikų ligų skyriaus vyresnysis gydytojas vaikų nefrologas

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos instituto Vaikų ligų klinika

Recenzavo:

Prof. Marius Miglinas

Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas

Doc. dr. Jūratė Masalskienė

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos fakultetas

Lietuvos vaikų nefrologų draugija

Patvirtino:

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos fakulteto taryba
(2022 m. kovo 22 d. posėdžio protokolas Nr. 98)

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto taryba
(2020 m. liepos 15 d. posėdžio nutarimas Nr. (1.1) 150000-TP-8-4)

TURINYS

1. BENDROJI DALIS	4
1.1. Trumpiniai	4
1.2. Įvadas.....	4
1.3. Ligos pavadinimo sinonimai (TLK-10-AM KODAS, ORPHA KODAS).....	4
2. TRUMPAS LIGOS APRAŠAS (ETIOLOGIJA, RIZIKOS VEIKSNIAI, KLINIKINIAI SIMPTOMAI) ..	5
2.1. Etiologija ir rizikos veiksniai	5
2.2. Paplitimas	5
2.3. Klinikinė išraiška	5
2.4. Eiga	6
3. LIGOS DIAGNOSTIKA	7
3.1. Diagnostikos principai (1, 3, 11)	7
3.2. Patohistologinė diagnostika (1, 3, 11).....	7
3.3. Laboratoriniai tyrimai	7
3.4. Komplemento sistemos tyrimai (1)	8
3.5. Kiti tyrimai	8
3.6. Diagnostikos algoritmas	8
3.7. Diferencinė diagnostika	8
4. LIGOS GYDYMAS.....	10
4.1. Įvadas.....	10
4.2. Gydyimo principai	10
4.3. Ligos sunkumo vertinimas (11).....	10
4.4. Nespecifinis gydymas.....	10
4.5. Specifinis gydymas	11
4.6. Gydymui naudojami vaistai	11
4.7. Atsako į gydymą vertinimas	11
4.8. Gydyimo trukmė	11
4.9. Į komplemento sistemą nukreiptas gydymas	11
4.10. Inkstų transplantacija	12
4.11. Gydyimo algoritmas	12
5. ILGALAIKĖ PACIENTO STEBĖSENA.....	14
6. PRIEDAI.....	13
7. LITERATŪROS SĄRAŠAS	155

1. BENDROJI DALIS

1.1. Trumpiniai

AK – alternatyvusis komplemento sistemos kelias
AKF – angiotenziną konvertuojantis fermentas
AKS – arterinis kraujospūdis
ARB – angiotenzino II receptorių blokatoriai
Anti-HCV – antikūnai prieš hepatito C virusą
Anti-HBc – antikūnai prieš hepatito B viruso šerdies (*core*) antigeną
C3G – C3 glomerulopatija
C3GN – C3 glomerulonefritas
CFH – komplemento faktorius H
CFI – komplemento faktorius I
CFB – komplemento faktorius B
GFG – glomerulų filtracijos greitis
HBsAg – hepatito B viruso paviršiaus antigenas
MCP – membranos kofaktoriaus baltymas
MMF – mikofenolato mofetilis
MP – metilprednizolonas
MPGN – membrano proliferacinis glomerulonefritas
PIGN – poinfekcinis glomerulonefritas
TIL – tankių intarpų liga

1.2. Įvadas

C3 glomerulopatija (C3G) – tai nauja, labai reta liga, kurios terminas atsirado pasikeitus supratimui apie membranoproliferacinio glomerulonefrito (MPGN) patofiziologinius mechanizmus. C3G terminas apima ligas, kurioms būdinga dominuojanti (izoliuota arba ≥ 2 kartus didesnė nei kitų imunoreaktantų) C3 depozicija glomeruluose, kurią sukelia dėl įgimtų arba įgytų priežasčių nekontroliuojama alternatyviojo komplemento sistemos kelio (AK) aktyvacija. C3G – patohistologinė diagnozė, kuri nustatoma remiantis dominuojančia C3 depozicija ir pagal kitus charakteringus pakitimus inkstų biopsijoje, skirstoma į tankių intarpų ligą (TIL) ir C3 glomerulonefritą (C3GN) (1). Klinikinė C3G išraiška apima įvairius inkstų ligų klinikinius sindromus, jai tipiškai būdinga lėtinė eiga, o 10 metų inkstų išgyvenamumas siekia 50 proc. (2). Šiuo metu nėra jokių tarptautiniu mastu pripažintų C3G gydymo gairių, o optimali gydymo taktika lieka neaiški dėl riboto klinikinių C3G tyrimų skaičiaus.

1.3. Ligos pavadinimo sinonimai (TLK-10-AM KODAS, ORPHA KODAS)

C3 glomerulopatija:

- tankių intarpų liga – ORPHA 93571; TLK-10-AM N04.6
- C3 glomerulonefritas – ORPHA 329931; TLK-10-AM N00.5

2. TRUMPAS LIGOS APRAŠAS (ETIOLOGIJA, RIZIKOS VEIKSNIAI, KLINIKINIAI SIMPTOMAI)

2.1. Etiologija ir rizikos veiksniai

Remiantis atliktais gyvūnų ir žmonių tyrimais manoma, kad pagrindinis veiksnys, sukiantis C3G, yra nekontroliuojama AK aktyvacija. AK būdingas konstitucinis aktyvumas ir nuolatinė spontaniinė aktyvacija, kuri yra griežtai reguliuojama sudėtingos reguliacinių baltymų sistemos. Jeigu dėl įgimtų ar įgytų priežasčių sutrinka AK kontrolės mechanizmas (sumažėja slopinimas arba padidėja aktyvacija), prasideda AK hiperaktyvacija, nulemianti C3 skilimo produktų depoziciją ant audinių taikinių paviršių (glomerulų ar kitų audinių), sukianti vietinį terminalinio komplemento komponento (C5b-9) susidarymą, kuris pasižymi citotoksiniu poveikiu, taip pat vietinį uždegimą ir koaguliacinį procesą. Priežastys, nulemiančios C3G metu stebimą AK hiperaktyvaciją, gali būti įgimtos arba įgytos (1, 3, 4):

Igimtos:

- AK reguliavime dalyvaujančių (aktyvaciją slopinančių) baltymų genų mutacijos, nulemiančios funkcijos praradimą: CFH, CFI, MCP (CD46), CFH-CFHR (ypač CFHR5);
- AK aktyvacijos baltymų funkcijos įgijimo (aktyvuojančios) genų mutacijos: C3, CFB.

Igytos:

- autoantikūnai prieš AK reguliacijoje dalyvaujančius baltymus (anti-CFH, anti-CFB, anti-C3b);
- autoantikūnai, stabilizuojantys AK C3 konvertazę – C3 nefritinis faktorius (C3NeF);
- paraproteinai, susidarantys monokloninių gamapatijų metu, taip pat gali skatinti komplemento sistemos disreguliaciją.

Dažnai ligos paūmėjimas ar pradžia yra susiję su infekcijomis. Manoma, kad infekcijos gali veikti kaip išorinis trigeris, sukiantis AK aktyvaciją (4).

2.2. Paplitimas

1 arba 2 atvejai milijonui populiacijos (5–6).

2.3. Klinikinė išraiška

Klinikinė C3G išraiška būna įvairi ir gali pasireikšti šiais inkstų pažeidimo sindromais (2, 7–9):

- asimptominė mikrohematurija ir (arba) proteinurija
- nefritinis sindromas
- nefrozinis sindromas
- nefritinis / nefrozinis sindromas
- sinfaringinė (pasireiškiant ūminės viršutinių kvėpavimo takų infekcijos metu ar 1–2 po jos) makrohematurija
- greitai progresuojantis glomerulonefritas

Daliai pacientų pasireiškia ekstrarenaliniai simptomai (1, 3):

- tinklainės drūzos
- įgyta dalinė lipodistrofija

2.4. Eiga

Daugumos pacientų liga yra vangiai, lėtinės eigos. Apytiksliai 50 proc. pacientų per 10 metų nuo diagnozės nustatymo diagnozuojama galutinės stadijos inkstų liga (2). Kartais pasitaiko ir greitai progresuojanti eiga (3, 10).

3. LIGOS DIAGNOSTIKA

3.1. Diagnostikos principai (1, 3, 11)

- C3G diagnozė yra patohistologinė, patvirtinama tik atlikus inkstų biopsiją ir nustačius diagnozės kriterijus atitinkančius požymius atliekant imunofluorescenciją (IF) ir elektroninę mikroskopiją (EM) (žr. 3.2 papunktį).
- Klinikinis C3G pasireiškimas būna įvairus ir nespecifinis. Nėra jokių specifinių (patognominių) klinikinių ligos simptomų ar požymių:
 - C3G įtariama pacientams, kuriems pasireiškia C3G būdingi klinikiniai sindromai (žr. 2.3 papunktį), kai remiantis laboratoriniais ir klinikiniais duomenimis kitos diagnozės mažai tikėtinos arba pasireiškia atipinė jų eiga.
 - C3G įtariama pacientams, kuriems kartu su būdingais klinikiniais sindromais nustatomas C3 koncentracijos serume sumažėjimas, esant normaliai C4 koncentracijai serume.
 - C3G įtariama pacientams, kuriems diagnozuotas poinfekcinis glomerulonefritas (PIGN), tačiau daugiau nei 12 sav. nuo diagnozės nustatymo išlieka sumažėjusi C3 koncentracija.
- Laboratoriniai tyrimai atliekami siekiant nustatyti arba patikslinti C3G priežastis, ligos sunkumui ir atsakui į gydymą vertinti, taip pat priimant sprendimus dėl gydymo taktikos pasirinkimo, tačiau nėra būtini diagnozei nustatyti.
- Retais atvejais, atlikus inkstų biopsiją ankstyvoje C3G stadijoje, gali būti nenustatomi tipiški C3G patohistologiniai pokyčiai. Išliekant C3G įtarimui rekomenduojama atlikti kartotinę inkstų biopsiją.

3.2. Patohistologinė diagnostika (1, 3, 11)

- C3G diagnozuojama, kai atliekant IF inkstų biopsijoje nustatoma izoliuota C3 depozicija arba C3 ir kitų imunoreaktantų depozicija, kai C3 švytėjimas yra ≥ 2 kartus intensyvesnis nei kitų imunoreaktantų, vertinant skalėje nuo 0 iki 3 (0, pėdsakai, 1+, 2+ ir 3+):
 - šie patohistologiniai pokyčiai gali būti nustatomi ir pacientams, sergantiems PIGN. Tokiais atvejais diferencinė PIGN ir C3G diagnostika gali būti sudėtinga ir reikia remtis klinicine ir laboratorine ligos eiga (žr. 3.1 papunktį);
- C3G forma tikslinama atliekant EM:
 - TIL diagnozuojama, kai EM nustatomi labai tankūs, osmiofiliški mezangiumo ir intramembraniniai intarpai;
 - C3GN diagnozuojamas, kai EM nustatomi amorfiniai mezangiumo intarpai; kartu gali būti nustatomi subendoteliniai, intramembraniniai ir subepiteliniai intarpai, tačiau jų tankumas mažesnis negu TIL būdingų intarpų;
 - C3G pacientams EM gali būti nustatomi ir subepiteliniai intarpai, būdingi PIGN.
- šviesos mikroskopijos metu nustatomi pokyčiai gali būti įvairūs ir yra nespecifiški (1 lentelė);
- atliekant IF suaugusiems pacientams arba pacientams, kuriems įtariama paraproteinemija, turėtų būti atliekamas dažymas dėl IgG ir lengvųjų grandinių ant parafino pjūvių, paruoštų su pronaze.

3.3. Laboratoriniai tyrimai

- Pacientams, kuriems nustatyta C3G diagnozė, atliekami šie laboratoriniai tyrimai:
 - kreatinino koncentracija serume ir glomerulų filtracijos greičio skaičiavimas;
 - bendras šlapimo tyrimas;
 - baltymo paros šlapime tyrimas arba baltymo / kreatinino santykio vienkartiniam šlapime tyrimas;
 - elektrolitų (natrio, kalio) koncentracijos kraujyje tyrimas;
 - lipidograma;
 - infekcijų žymenų tyrimai;

- antistreptolizino titro tyrimas;
- paraproteinų nustatymas serume (atliekama esant paraproteinemijos įtarimui ir suaugusiems pacientams).

3.4. Komplemento sistemos tyrimai (1)

- Komplemento sistemos tyrimai pacientams atliekami siekiant patikslinti ligos priežastis, sprendžiant dėl į komplemento sistemą nukreipto gydymo skyrimo ir ruošiant pacientą inkstų transplantacijai. Neigiami komplemento sistemos tyrimų rezultatai nepaneigia C3G diagnozės.
- Komplemento sistemos tyrimai, kurie turėtų būti atliekami visiems pacientams su patohistologiškai patvirtinta C3G diagnoze:
 - C3 ir C4 koncentracija serume;
 - CFH koncentracija serume;
 - C3 nefritinis faktorius (C3NeF);
 - CFHR5 mutacijų tyrimas.
- Komplemento sistemos tyrimai, dėl kurių atlikimo sprendžiama individualiai (šeiminiai atvejai, genetinės ligos įtarimas, sprendžiant dėl į komplemento sistemą nukreipto gydymo skyrimo, ruošiant inkstų transplantacijai):
 - CFB koncentracija serume;
 - C5 koncentracija serume;
 - C3 (C3d, C3c, C3adesArg) ir C5 (C5adesArg, sC5b-9) skilimo produktų koncentracija serume;
 - autoantikūnai prieš CFH ir CFB;
 - CFH/CFI/CFB/MCP(CD46)/C3/CFH-CFHR/THBD/DGKE genų mutacijų tyrimas.
- Dalis komplemento sistemos tyrimų Lietuvoje nėra atliekami. Dėl būtinybės juos atlikti akredituotoje užsienio laboratorijoje sprendžiama gydytojų konsiliumo metu.

3.5. Kiti tyrimai

- Inkstų ultragarsinis tyrimas
- Oftalmologo ištyrimas ir akių dugno apžiūra
- 24 val. trukmės AKS monitoravimas

3.6. Diagnostikos algoritmas

- Patohistologiniu (IF ir EM) tyrimu pagrįstas diagnostikos algoritmas pateiktas kaip 1 priedas.

3.7. Diferencinė diagnostika

- C3G diferencijuojama su kitomis ligomis, pasireiškiančiomis būdingais klinikiniais sindromais (2 lentelė).
- C3G formos – TIL ir C3GN – diferencijuojamos patohistologiškai, atliekant EM. Klinikiniai požymiai, leidžiantys įtarti TIL arba C3GN, nurodyti 3 lentelėje.

1 lentelė. Šviesos mikroskopijoje galimi inkstų biopsijos pokyčiai, nustatomi pacientams, sergantiems C3G

Ūminiai pokyčiai
Mezangiumo išsiplėtimas su arba be ląstelių kiekio padidėjimo
Membranoproliferaciniai pokyčiai
Endokapiliariniai proliferaciniai pokyčiai
Nekrozė

Ląsteliniai / fibroziniai-ląsteliniai pusbėneliai
Retais atvejais nenustatoma jokių šviesos mikroskopijos pokyčių
Lėtiniai pokyčiai
Segmentinė arba globalinė glomerulosklerozė
Fibroziniai pusbėneliai

2 lentelė. Pagrindinės C3G diferencinės diagnozės ir esminiai skirtumai

Diagnozė	Esminiai skirtumai
PIGN	C3 koncentracija serume į pradinę normą grįžta per 8–12 sav. nuo diagnozės nustatymo
IgA nefropatija	Normali C3 koncentracija serume IgA depozicija inkstų biopsijoje
Lupus nefritas	Sumažėjusi C4 koncentracija serume Dominuojanti imunoglobulinų depozicija inkstų biopsijoje
Kiti ir antriniai glomerulonefritai (anti-GBM liga, membraninė nefropatija, idiopatinis nefrozinis sindromas, židininė segmentinė glomerulosklerozė, antrinis MPGN, ANCA-asocijuoti glomerulonefritai, Alporto sindromas, plonų bazinių membranų liga ir kt.)	Normali C3 koncentracija serume Jokios imunoreaktantų depozicijos inkstų biopsijoje arba dominuojanti imunoglobulinų depozicija

3 lentelė. TIL ir C3GN klinikinė diferencinė diagnostika. Adaptuota pagal (3)

Požymis	TIL	C3GN
Pradžią < 16 m.	43–70 proc.	25–54 proc.
Vidutinis amžius ligos pradžioje	19 ± 18 m.	30 ± 19 m.
Nefrozinis sindromas	38–43 proc.	27–44 proc.
Mikrohematurija	76–84 proc.	65 proc.
Arterinė hipertenzija	21–60 proc.	40 proc.
Inkstų funkcijos sutrikimas (> 132 μmol/l)	29 proc.	50 proc.
C3 koncentracijos sumažėjimas	59–79 proc.	40–48 proc.

4. LIGOS GYDYMAS

4.1. Įvadas

Optimalus C3G gydymas yra neaiškus dėl įrodymų stokos. Daugumoje atliktų tyrimų naudota senoji MPGN klasifikacija, kurioje C3G atskirai neišskirta, pacientų imtys nedidelės, neatlikta randomizuotų klinikinių tyrimų. Toliau pateikiamos gydymo rekomendacijos pagrįstos mažos apimties prospektyviais, nerandomizuotais tyrimais, retrospektyvinėmis analizėmis ir naujausiomis ekspertų rekomendacijomis, teikiamomis apibendrinus šioje srityje atliktus tyrimus (1, 3, 11, 12).

4.2. Gydymo principai

- Pagrindinė C3G gydymo taktika apima imunosupresinį gydymą ir nespecifines priemones.
- Nespecifinės priemonės taikomos visiems pacientams, nepriklausomai nuo ligos formos ar sunkumo.
- Specifinio gydymo taktikos pasirinkimas priklauso nuo ligos sunkumo ir atsako į gydymą. Įtaką gydymo taktikos pasirinkimui taip pat gali daryti ligos forma (TIL ar C3GN), fazė (ūminė ar lėtinė) ir AK disreguliacijos įrodymai.
- Rekomenduojama 1–2 m. po gydymo pradžios pakartotinai atlikti inkstų biopsiją.

4.3. Ligos sunkumo vertinimas (11)

C3G gali būti skirstoma į lengvos, vidutinės ir sunkios eigos:

- Lengva eiga:
 - nežymūs uždegiminiai pokyčiai biopsijoje
 - proteinurija < 1000 mg/24 val.
 - GFG > 90 ml/min/1,73 m².
- Vidutinio sunkumo eiga:
 - baltymas paros šlapime > 1000 mg arba > 500 mg nepaisant palaikomojo gydymo
 - vidutinio sunkumo uždegimo požymiai inkstų biopsijoje
 - GFG ≥ 60 ml/min/1,73 m²
 - GFG mažėjimas dinamikoje
- Sunki eiga:
 - baltymas paros šlapime > 2000 mg, nepaisant imunosupresinio ir palaikomojo gydymo;
 - sunkaus uždegimo požymiai inkstų biopsijoje, kuriuos rodo išreikšta endo- ar ekstrakapiliarinė proliferacija ir (arba) pusmėnulių susidarymas, nepaisant imunosupresinio ir palaikomojo gydymo;
 - padidėjusi kreatinino koncentracija serume, rodanti progresuojančios ligos riziką ligos pradžioje, nepaisant imunosupresinio ir palaikomojo gydymo;
 - GFG < 60 ml/min/1,73 m².

4.4. Nespecifinis gydymas

- Arterinio kraujospūdžio (AKS) kontrolė:
 - tikslinis AKS vaikams: < 90 sistolinio ir diastolinio AKS procentilis;
 - tikslinis AKS suaugusiesiems: $\leq 120/80$ mm Hg;
 - pasirenkamieji antihipertenziniai vaistai: angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitoriai arba angiotenzino II receptorių blokatoriai (ARB).
- Optimali mityba (siekiant normalaus vaikų augimo ir normalaus suaugusiųjų svorio).
- Lipidų kontrolė (nemedikamentinės ir medikamentinės priemonės).

4.5. Specifinis gydymas

- Imunosupresinis gydymas:
 - Taikomas pacientams, kurie atitinka vidutinės eigos kriterijus (žr. 4.3 papunktį):
 - prednizolonas ir (arba)
 - mikofenolato mofetilis (MMF)
 - Taikomas pacientams, kurie atitinka sunkios eigos kriterijus (žr. 4 punktą):
 - metilprednizolono (MP) pulsterapija ir
 - sntiląstelinė imunosupresija, nukreipta į T ir (arba) B ląsteles (ciklofosfamidą, MMF ar rituksimabas).

4.6. Gydymui naudojami vaistai

- prednizolonas 2 mg/kg/parai, neviršijant 60 mg/parai.
- ciklofosfamidą 2–3 mg/kg/p, suminė dozė – iki 168 mg/kg.
- MMF 1200 mg/m², maksimali dozė – 2000 mg/parai.
- rituksimabas 375 mg/m², iki 4 dozių kas 3–4 sav.
- MP pulsterapija 10–20 mg/kg (1–3 dozės).

4.7. Atsako į gydymą vertinimas

- Visiškos remisijos kriterijai:
 - Baltymas paros šlapime <500 mg ir
 - GFG ≥ 60 ml/min /1,73 m² (arba grįžimas į ±15 proc. bazinės reikšmės, pacientams, kurių GFG < 60 ml/min/1,73 m²).
- Dalinės remisijos kriterijai:
 - proteinurijos sumažėjimas > 50 proc. (arba baltymas paros šlapime < 3,5 g pacientams su nefrozinio lygio proteinurija gydymo pradžioje) ir
 - GFG stabilizacija (±25 proc.) arba padidėjimas.

4.8. Gydymo trukmė

- Optimali gydymo trukmė nėra žinoma:
 - specifinis gydymas turėtų būti taikomas mažiausiai 6 mėn.
 - pasiekus dalinę arba visišką remisiją, gydymas turėtų būti tęsiamas mažiausiai 12 mėn. (tęsiant gydymą rekomenduojama naudoti prednizoloną ir (arba) MMF).

4.9. Į komplemento sistemą nukreiptas gydymas

- Ekulizumabas (12, 13)
 - Ekulizumabas yra rekombinantinis monokloninis antikūnas, nukreiptas prieš komplemento komponentą C5, kuris slopina terminalinio komplemento komplekso (sC5b-9) susidarymą.
 - Duomenys apie ekulizumabo skyrimą pacientams su C3G yra riboti (gauti 1 prospektyvinės atvejų serijos ir retrospektyvinių atvejų analizės metu).
 - Ekulizumabas nerekomenduojamas kaip pirmos eilės gydymas.

- Ekulizumabo skyrimas svarstomas tada, kai mažiausiai 6 mėn. taikant sunkiai formai rekomenduojamą gydymą (žr. 4.5.1.2 papunktį) nepasiekama remisija (dalinė ar visiška).
- Sprendimą pradėti gydymą ekulizumabu priima gydytojų konsiliumas.
- Sprendžiant dėl gydymo ekulizumabu atsižvelgiama į šiuos veiksnius:
 - AK disreguliacijos požymiai;
 - genetinės mutacijos, lemiančios AK disreguliaciją;
 - ligos sunkumas (proteinurija, pokyčiai inkstų biopsijoje, GFG mažėjimas) ir dinamika taikant imunosupresinį gydymą.
- Rekomenduojamos dozės pateiktos 4 lentelėje.
- Gydymo trukmė nėra žinoma. Remiantis gamintojo rekomendacijomis gydant kitas ligas, rekomenduojamas gydymas visą gyvenimą.
- Prieš skiriant ekulizumabą būtina meningokokinės infekcijos profilaktika:
 - Vakcinacija prieš N. meningitidis (A, C, Y, W 135 ir B serogrupes) mažiausiai 2 sav. iki ekulizumabo skyrimo.
 - Jeigu vakcinacija atliekama vėliau nei 2 sav. iki ekulizumabo skyrimo, taikoma antibiotikoprofilaktika fenoksimetilpenicilinu (arba makrolidų grupės antibiotikais, esant alergijai penicilinui), kol susiformuos imuninis atsakas.
- Plazmos terapija
 - Esant duomenų apie AK disreguliaciją ir (arba) autoantikūnų buvimą, gydytojų konsiliumo metu gali būti sprendžiama dėl plazmaferezijų / plazmos infuzijų skyrimo.
 - Duomenų apie optimalią plazmos terapijos taktiką šiuo metu nepakanka. Plazmaferezijų / plazmos infuzijų dažnis pasirenkamas priklausomai nuo ligos progresavimo ir sunkumo.
 - Esant nustatytoms faktorius H mutacijoms, plazmos terapijos dažnis gali būti nustatomas atsižvelgiant į faktorius H skilimo pusperiodį (6 dienos), tuomet plazmos terapija taikoma kas 2 savaites (14).

4.10. Inkstų transplantacija

- Po inkstų transplantacijos liga atsinaujina 50–55 proc. pacientų, sergančių TIL, ir 43–67 proc. pacientų, sergančių C3GN.
- Prieš inkstų transplantaciją rekomenduojama detaliai iširti komplemento sistemą (nustatyti genus, susietų su C3G mutacijų paieška, ir autoantikūnus).
- Pacientams, kurie turi įgimtų ar įgytų AK disreguliacijos įrodymų (genų mutacijų ir (arba) autoantikūnų), prireikus gali būti skiriamas į komplemento sistemą nukreiptas gydymas po transplantacijos:
 - dėl ekulizumabo ar plazmos terapijos skyrimo po inkstų transplantacijos sprendžia gydytojų konsiliumas.

4.11. Gydymo algoritmas

Gydymo algoritmas pateiktas kaip 2 priedas.

4 lentelė. Rekomenduojamos ekulizumabo dozės

Paciento svoris	Indukcija	Palaikomasis gydymas
Daugiau kaip 40 kg	900 mg per savaitę – 4 sav.	1 200 mg 5 sav.; tada 1 200 mg kas 2 sav.
Nuo 30 kg iki 40 kg	600 mg per savaitę – 2 sav.	900 mg 3 sav.; tada 900 mg kas 2 sav.

Nuo 20 kg iki 30 kg	600 mg per savaitę – 2sav.	600 mg 3 sav.; tada 600 mg kas 2 sav.
Nuo 10 kg iki 20 kg	600 mg per savaitę – 1 sav.	300 mg 2 sav.; tada 300 mg kas 2 sav.
Nuo 5 kg iki 10 kg	300 mg per savaitę – 1 sav.	300 mg 2 sav.; tada 300 mg kas 3 sav.

5. ILGALAIKĖ PACIENTO STEBĖSENA

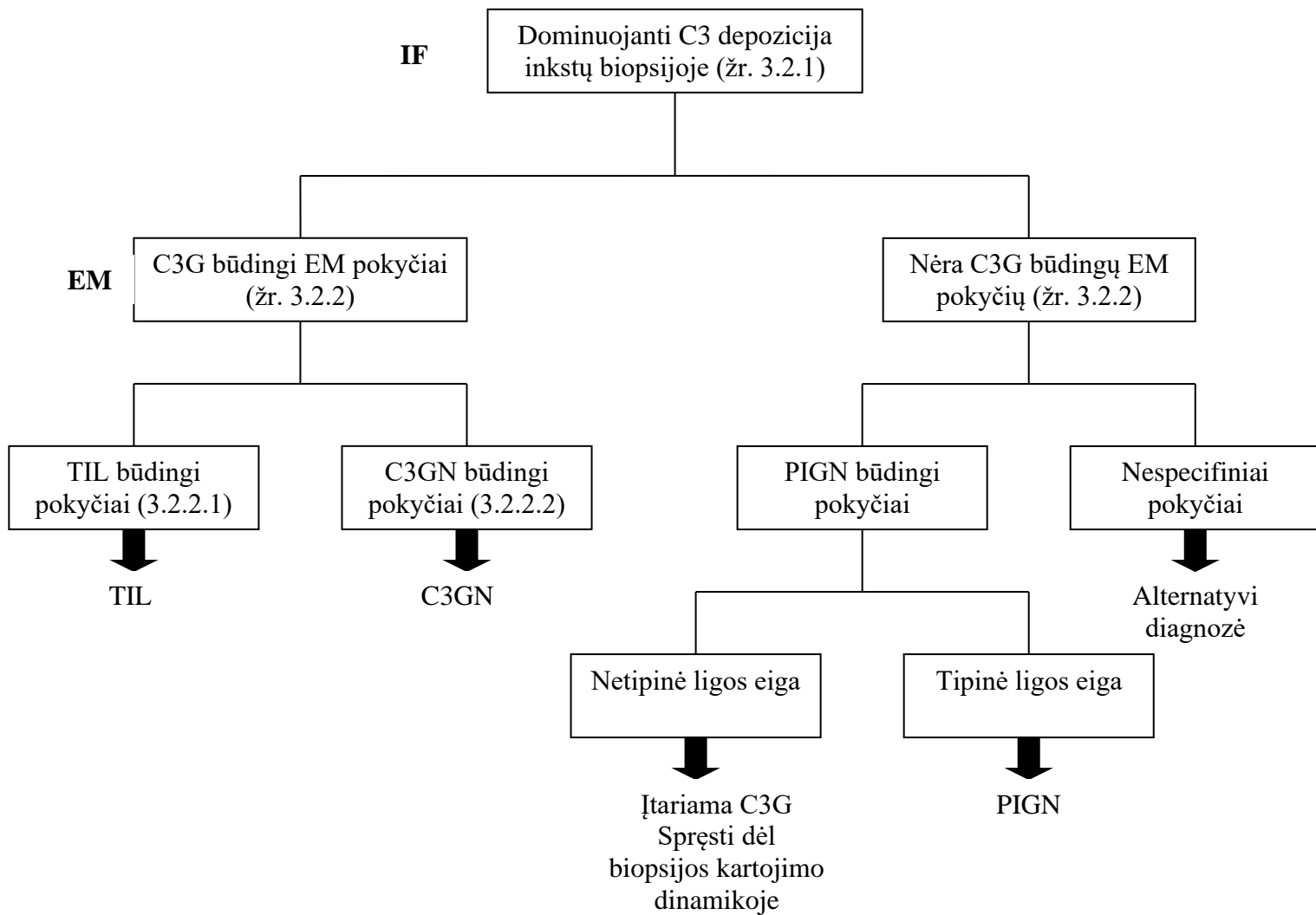
- Pacientai, kuriems diagnozuota C3G, specialistų (vaikų nefrologų / nefrologų) stebimi visą gyvenimą.
- Konsultacijos, atliekami tyrimai ir jų dažnumas vykdant stebėseną nurodyti 5 lentelėje.
- Dėl papildomų tyrimų (komplemento sistemos, imunologinių ir kt.) atlikimo tikslingumo ir dažnumo sprendžia gydantis gydytojas, atsižvelgdamas į prieš tai atliktų tyrimų rezultatus ir ligos eigą.

5 lentelė. Rekomenduojama pacientų, sergančių C3G, stebėseną

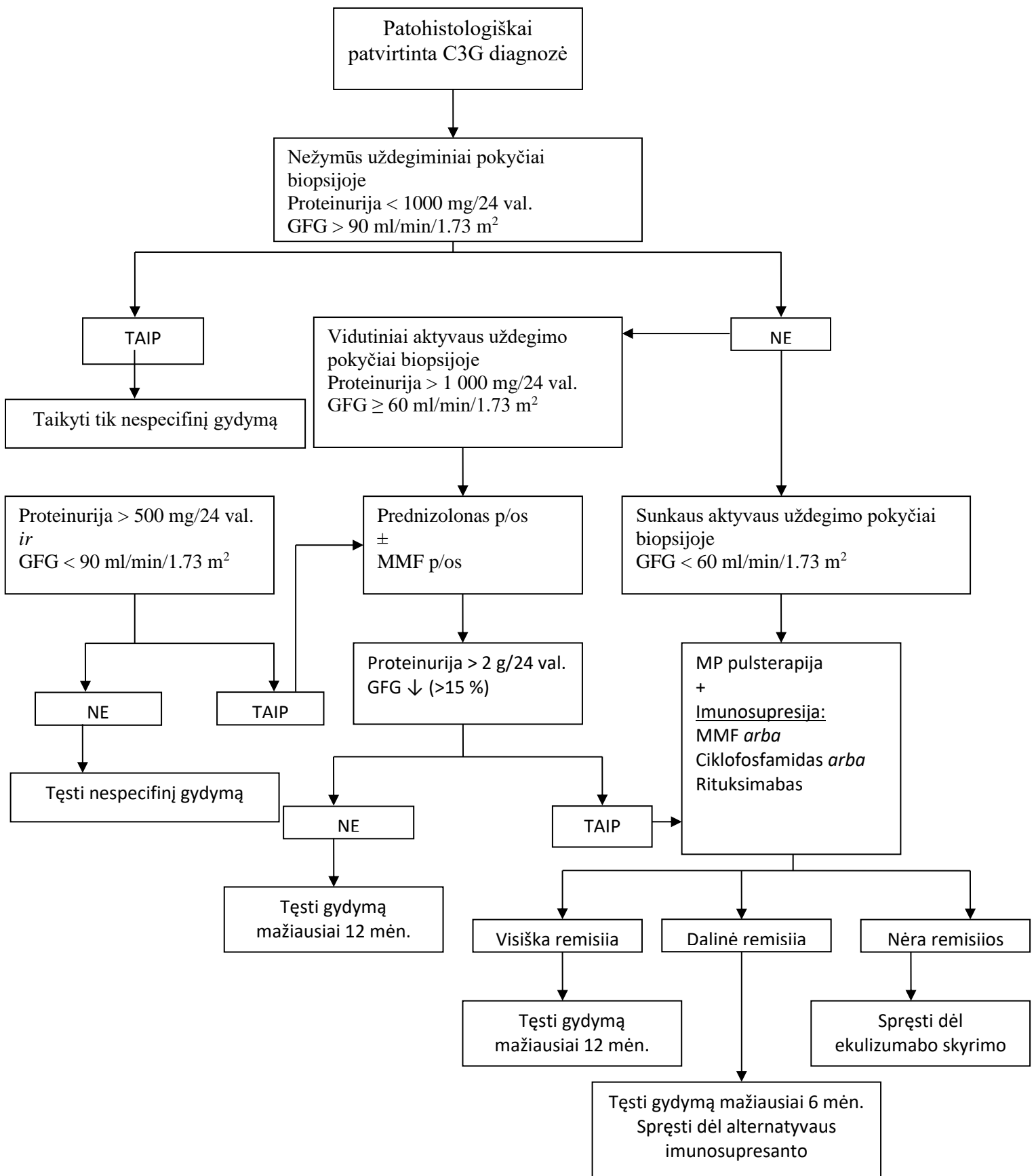
Konsultacijos / tyrimai	Lengva forma	Vidutinio sunkumo forma	Sunki forma
Nefrologo / vaikų nefrologo konsultacija	Bent 1–2 k./m.	Bent 3–4 k./m.	Bent 6 k./m.
BŠT			
Kreatinino koncentracija serume			
Baltymas paros šlapime			
C3 koncentracija serume	Bent 1–2 k./m.		
AKS matavimas	Kas 1–2 mėn.		
24 val. AKS monitoravimas	1 k./m.		
Oftalmologo konsultacija ir akių dugno apžiūra	Kas 2 m.		

6. PRIEDAI

1 priedas. Patohistologiniu (IF ir EM) tyrimu pagrįstas diagnostikos algoritmas



2 priedas. Gydomo algoritmas



6. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Pickering MC, D'Agati VD, Nester CM, et al. C3 glomerulopathy: consensus report. *Kidney Int.* 2013 Dec; 84(6): 1079–1089.
2. Servais A, Noel LH, Roumenina LT, et al. Acquired and genetic complement abnormalities play a critical role in dense deposit disease and other C3 glomerulopathies. *Kidney Int.* 2012;82:454–464.
3. Riedl M, Thorner P, Licht C. C3 Glomerulopathy. *Pediatr Nephrol.* 2017 Jan;32(1):43-57.
4. Barbour TD, Ruseva MM, Pickering MC. Update on C3 glomerulopathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2016 May;31(5):717-25.
5. Coppo R, Gianoglio B, Porcellini MG, Maringhini S. Frequency of renal diseases and clinical indications for renal biopsy in children (report of the Italian National Registry of Renal Biopsies in Children). Group of Renal Immunopathology of the Italian Society of Pediatric Nephrology and Group of Renal Immunopathology of the Italian Society of Nephrology. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:293–297.
6. Medjeral-Thomas NR, O'Shaughnessy MM, O'Regan JA, Traynor C, Flanagan M, Wong L, Teoh CW, Awan A, Waldron M, Cairns T, O'Kelly P, Dorman AM, Pickering MC, Conlon PJ, Cook HT. C3 glomerulopathy: clinicopathologic features and predictors of outcome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:46–53.
7. Athanasiou Y, Voskarides K, Gale DP, et al. Familial C3 Glomerulopathy Associated with *CFHR5* Mutations: Clinical Characteristics of 91 Patients in 16 Pedigrees. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(6):1436-1446.
8. Medjeral-Thomas NR, O'Shaughnessy MM, O'Regan JA et al. C3 glomerulopathy: clinicopathologic features and predictors of outcome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9:46–53.
9. Lu D-F, Moon M, Lanning LD, et al. Clinical features and outcomes of 98 children and adults with dense deposit disease. *Pediatr Nephrol* 2012;27:773–781.
10. Le Quintrec M, Lionet A, Kandel C, et al. Eculizumab for treatment of rapidly progressive C3 glomerulopathy. *Am J Kidney Dis* 2015 Mar;65(3):484-9.
11. Goodship TH, Cook HT, Fakhouri F, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2017 Mar;91(3):539-551.
12. „Evidence summary. C3 glomerulopathy in the native kidney: eculizumab“ <https://www.nice.org.uk/advice/esuom49/chapter/full-evidence-summary> Peržiūrėta: 2018-01-31.
13. „Summary of Product Characteristics: Eculizumab“ http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000791/WC500054208.pdf Peržiūrėta: 2018-01-31.
14. Licht C, Weyersberg A, Heinen S, Stapenhorst L, Devenge J, Beck B, Waldherr R, Kirschfink M, Zipfel PF, Hoppe B. Successful plasma therapy for atypical hemolytic uremic syndrome caused by factor H deficiency owing to a novel mutation in the complement cofactor protein domain 15. *Am J Kidney Dis.* 2005 Feb;45(2):415-21.