

П.И. Шабалкин

Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии
им. Дмитрия Рогачёва Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Новые возможности в терапии атипичного гемолитико-уремического синдрома

Описанный в середине прошлого века гемолитико-уремический синдром (ГУС) является редким тяжелым заболеванием, развивающимся на фоне кишечной инфекции, вызванной определенными высокопатогенными штаммами *Escherichia coli*, продуцирующими Шига-токсин. Кроме этого, выделяют и атипичную форму ГУС, для которой характерен худший прогноз. В основе развития атипичного ГУС (аГУС) лежат регуляторные нарушения в системе активации комплемента. В основе развития аГУС лежат как генетические мутации, так и другие патологические механизмы, приводящие к хронической неконтролируемой активации комплемента. Понимание механизмов развития аГУС позволило идентифицировать молекулярные мишени для селективного воздействия на систему комплемента. Появление первого селективного ингибитора альтернативного пути активации комплемента — экулизумаба — открывает новые возможности в терапии аГУС.

Ключевые слова: аГУС, система комплемента, экулизумаб.

17

ВВЕДЕНИЕ

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) — редкое, генетически детерминированное, хроническое, прогрессирующее, системное, угрожающее жизни заболевание.

Впервые гемолитико-уремический синдром (ГУС) был описан С. Gasser и соавт. в 1955 г. [1]. Исследователи доказали связь между действием Шига-токсина и тяжелыми проявлениями ГУС, такими как микроангиопатическая гемолитическая анемия (МАГА), острая почечная недостаточность (ОПН), тромбоцитопения у детей на фоне кишечной инфекции, вызванной определенными патогенными штаммами *Escherichia coli*. Основу ГУС составляет триада: МАГА, тромбоцитопения, ОПН [2]. Клиническая картина ГУС обусловлена острой

почечной недостаточностью, иногда может сопровождаться проявлениями полиорганной недостаточности и поражением центральной нервной системы [2], что затрудняет диагностику заболевания. В отличие от ГУС, развившегося вследствие действия Шига-токсина, аГУС встречается с одинаковой частотой у взрослых и детей, половая принадлежность также не имеет существенных различий. аГУС — это крайне редкое заболевание, составляет не более 10% всех случаев ГУС. Распространенность аГУС у детей не превышает 2–3 случаев на 1 млн человек; болезнь чаще манифестирует у детей до 18 лет, но приблизительно в 40% случаев диагностируется во взрослом возрасте [3, 4]. Точные данные по распространенности аГУС среди взрослой популяции отсутствуют.

P.I. Shabalkin

Dmitry Rogachev's Federal Scientific and Clinical Centre of Pediatric Hematology,
Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation

New Possibilities in the Treatment of Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome

Hemolytic uremic syndrome (HUS) was described in the middle of the last century, it is a rare severe disease associated with the intestinal infection, caused by some highly pathogenic strains of *E. coli*, producing Shiga toxin. Besides of this form of HUS, was described atypical form of HUS (aHUS), which is characterized by a worse prognosis. Regulatory violations in the compliment activation system result pathogenesis of aHUS. The evolution of aHUS is evoked by genetic mutations and other pathological mechanisms resulting to chronic uncontrolled complement activation. Understanding of the pathological mechanisms of aHUS made possible to identify molecular targets for selective inhibition of the complement system. The first selective inhibitor of the alternative pathway activation of the compliment — eculizumab — opens new possibilities in therapy of aHUS.

Key words: aHUS, compliment system, eculizumab.

Оценить точное число пациентов с ГУС и аГУС в России не представляется возможным из-за отсутствия официального регистра больных, страдающих данными заболеваниями.

КЛАССИФИКАЦИЯ

В классификации аГУС выделяют наследственную и спорадическую формы болезни, при этом наследственные формы аГУС составляют не более 20% [3, 5] (табл.).

Наследственные формы аГУС отличаются наименее благоприятным прогнозом и самой высокой летальностью: по данным разных авторов, смертность достигает 50–90% [2–4, 6].

Для послеродового аГУС характерно подострое течение с олигурической почечной недостаточностью, большинство случаев выявляется в течение 10–12 нед после родов [7]. Летальность при послеродовом аГУС достигает 50–60% [6]. Описаны случаи развития аГУС на фоне беременности [8].

аГУС, ассоциированный с ВИЧ-инфекцией, диагностируется в среднем через 5 лет после выявления ВИЧ. Большинство больных ВИЧ-ассоциированным аГУС имеют выраженную иммуносупрессию, количество CD4-клеток при этом не превышает 0,043–10⁹/л [9]. Кроме аГУС на фоне ВИЧ, заболевание может развиваться на фоне инфекции, вызванной *Streptococcus pneumoniae* [6].

аГУС, развившийся после трансплантации почки, может быть как рецидивом основного заболевания (аГУС), ставшего причиной хронической почечной недостаточности (ХПН), так и первичным — после трансплантации почки. Около 60–70% пациентов с аГУС имеют антитела к фактору H или мутации в генах, отвечающих за продукцию регуляторных белков системы комплемента (CFH, CFI, MCP, C3, CFB), что повышает риск развития аГУС после трансплантации почки [10]. Риск развития посттрансплантационного аГУС низкий (15%) при наличии мутаций в гене, ответственном за синтез MCP (CD46), и высокий (80%) при наличии мутаций в генах, отвечающих за синтез плазматических

регуляторных белков системы комплемента CFH, CFI, CFB. Это обусловлено тем, что плазматические факторы H и I синтезируются в печени [10], а MCP (CD46) экспрессируется на всех клетках организма, кроме эритроцитов.

Была установлена связь между применением определенных иммунодепрессантов после трансплантации почки и развитием аГУС. Так, в исследованиях по оценке эффективности и безопасности mTOR-ингибиторов была установлена связь между развитием аГУС и применением этих препаратов у пациентов после трансплантации почки [10]. Сиролимус был выделен как независимый фактор риска развития первичного аГУС [11].

Кроме вышеперечисленных форм аГУС, риск развития заболевания увеличивается у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, такими как системная красная волчанка, системная склеродермия, антифосфолипидный синдром, и при онкологических заболеваниях [12, 13]. Также выделяют идиопатическую форму и аГУС на фоне HELLP-синдрома вследствие массивного гемолиза, повышения активности печеночных ферментов и тромбоцитопении [3, 5].

ПАТОГЕНЕЗ

В отличие от ГУС, развивающегося на фоне диареи при кишечной инфекции (ГУС, связанный с действием Шига-токсина), в патогенезе атипичной формы лежат несколько другие механизмы. Ведущую роль играет нарушение продукции плазматического фактора H — фактора активации альтернативного пути системы комплемента. Вариативность мутаций гена, ответственного за синтез фактора H, во многом определяет выраженность клинической картины заболевания. Незначительное снижение продукции фактора H не всегда приводит к его дефициту, так как в большинстве случаев данная мутация гетерозиготна [4]. Кроме развития дефицита фактора H вследствие мутаций в ответственный за его продукцию гене возможно снижение его концентрации и активности из-за продукции специфических антител к фактору H. Их выработка напрямую связана с делецией генов *CFHR1* и *CFHR3* [4]. Отсутствие на поверхности клеток данных белков, способных селективно связываться с фактором активации альтернативного пути системы комплемента, является предпосылкой для выработки антител к данному фактору [4]. Кроме фактора H, в патологическом процессе, приводящем к дисрегуляции в системе комплемента, могут принимать участие мутации и в других генах, ответственных за синтез регуляторных факторов — I, B, мембранного кофактора (CD46) и фактора активации комплемента C3 [2–4]. Мутации в гене, ответственном за синтез тромбомодулина, также являются предпосылкой для развития аГУС [14]. В результате воздействия триггерных факторов и наличия описанных генетических мутаций созда-

Таблица. Классификация атипичного гемолитико-уремического синдрома (аГУС) [3, 5]

ФОРМЫ	
Наследственные	Спорадические
<ul style="list-style-type: none"> аГУС, связанный с аутосомно-доминантным или аутосомно-рецессивным типом наследования 	<ul style="list-style-type: none"> Идиопатическая Ассоциированная с беременностью Послеродовая Лекарственная (цитостатики, иммунодепрессанты) HELLP-синдром Посттрансплантационная ВИЧ-ассоциированная Опухольассоциированная аГУС на фоне аутоиммунных заболеваний аГУС на фоне инфекции, вызванной <i>Streptococcus pneumoniae</i>

ются условия для запуска неконтролируемого процесса альтернативного пути активации комплемента с формированием мембраноатакующих комплексов, повреждающих эндотелий сосудов и запускающих процессы коагуляции и активации тромбоцитов. Данные патологические изменения в системе гемостаза приводят к развитию МАГА, тромбоцитопении и нарушению клубочковой фильтрации с развитием ОПН.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика аГУС направлена на определение в крови концентрации сывороточных факторов системы комплемента — фактора Н, С3, С4, фактора I, а также выявление антител к компонентам системы комплемента. Желательно провести данную диагностику до переливания компонентов крови. При этом в большинстве случаев уровень С4 остается в пределах нормы, уровень С3 может быть нормальным или незначительно сниженным у пациентов с мутациями в генах, ответственных за синтез регуляторных факторов Н, I и MCP (CD46) [5]. Правильная интерпретация и оценка уровня фактора Н и I затруднены, что связано с большой вариабельностью данных показателей в популяции [4, 5]. Среди мутаций генов, ответственных за синтез фактора Н (описанных в базе www.fh-hus.org), 37% ассоциировались с нормальным уровнем фактора Н и только 22% — с пониженной его концентрацией. При наличии мутаций в гене, ответственном за синтез фактора I, его концентрация в плазме снижается только в 42% случаев, в 25% — остается нормальной [5]. Определение экспрессии MCP (CD 46) является обязательным, наличие мутаций в генах, ответственных за его продукцию, может ассоциироваться со снижением его экспрессии [5]. Определение мутаций в генах, ответственных за продукцию факторов Н, I, MCP (CD46) и С3, является обязательным у пациентов с аГУС [5]. Антитела к фактору Н выявляются у 6–10% пациентов с аГУС, их определение также является обязательным для подтверждения диагноза [5].

Определение уровня активности протеазы фактора Виллебранда (ADAMTS13) помогает дифференцировать аГУС и тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру. При аГУС уровень активности ADAMTS13 может быть снижен и при отсутствии антител к данному фактору, однако не исключены оба варианта патологии при наличии клинических проявлений аГУС. Согласно рекомендациям рабочей группы Британского комитета по стандартам в гематологии и Британского общества трансплантации (Renal Association the British Committee for Standards in Haematology and the British Transplantation Society), определение уровня ADAMTS13 не является высокоспецифичным методом для подтверждения диагноза аГУС и может быть рекомендовано пациентам с клиническими симптомами заболевания; в случае если

другими методами обследования не обнаружено патологических изменений, также показано определение антител к ADAMTS13 [5].

Сложности в диагностике ГУС и аГУС в России обусловлены ограниченными диагностическими возможностями лечебно-профилактических учреждений, например для определения специфических мутаций генов, ответственных за синтез регуляторных факторов (ADAMTS13, CFH, CFI, CFB и др.). Ограниченное оснащение учреждений аппаратами для проведения диализа, отсутствие патогенетического лечения для данной категории пациентов также являются причиной невысокого интереса к данной патологии со стороны специалистов. На этом же основании не ведутся многоцентровые исследования по изучению и оценке эффективности терапии у пациентов с ГУС и аГУС.

ПРОГНОЗ

Независимо от формы заболевания, прогноз при аГУС плохой. Несмотря на применение современной поддерживающей терапии, более половины больных с аГУС нуждаются в проведении диализа или у них развивается поражение почек после первого эпизода аГУС [15]. У 70% больных с наиболее распространенной мутацией (CFH) гена комплемента развивается ХПН, терминальная стадия ХПН или наступает смерть в течение 1 года после постановки диагноза [4, 13]. Пациенты с развившейся вследствие аГУС терминальной стадией ХПН, находящиеся на диализе, практически не имеют шансов на продление жизни. Примерно 1 из 10 пациентов с аГУС умирает в течение 3–6 мес после постановки диагноза и первого проявления болезни, и 1 из 4 больных умрет в течение следующих 5 лет [15, 16]. ОПН и ХПН являются основными причинами, определяющими частоту летальности при аГУС. Пациенты с развившейся ХПН нуждаются в пожизненном проведении гемодиализа, при этом на протяжении всей жизни у них сохраняется опасность развития рецидива аГУС и высокий риск смерти.

ЛЕЧЕНИЕ

До недавнего времени возможности лечения пациентов с аГУС были весьма ограничены, и сводились к обеспечению наилучшей поддерживающей терапии и лечению основного заболевания, приведшего к развитию аГУС. Выживаемость больных с аГУС напрямую зависит от адекватного проведения плазмафереза и обеспечения гемодиализа при развитии почечной недостаточности. Антибактериальная терапия показана в случае развития аГУС на фоне инфекции, вызванной *S. pneumoniae*, или присоединения вторичной инфекции.

Пациентам с развившейся ХПН может быть проведена трансплантация почки. Однако с учетом того, что плазматические факторы Н и I синтезируются в печени [10], данная опция малоэффективна при аГУС, так как не влияет на причину

развития синдрома и повлечет за собой быстрое развитие ХПН вследствие рецидива аГУС после трансплантации [4]. Пересадка почки может быть эффективна у пациентов с аГУС, имеющих изолированную мутацию в гене, ответственном за синтез MFP (CD46). Не более 20% пациентов с данной мутацией имеют проявления рецидива синдрома после трансплантации почки [17]. Одновременная пересадка печени и почки может быть использована в качестве альтернативной терапевтической опции для пациентов с аГУС, однако данная технология является экспериментальной и сопряжена с очень высоким риском смерти и развития тяжелых осложнений [18]. Гемодиализ может продлить жизнь на ограниченный период времени у пациентов с утраченной функцией почек, однако процедура сопровождается заметным сокращением продолжительности жизни, ухудшением ее качества и развитием тяжелых нежелательных реакций. Плазмаферез и гемодиализ не изменяют течения заболевания, так как не влияют на патогенетические механизмы развития аГУС, при этом постоянные системные проявления микроангиопатии продолжают поражать почки и другие жизненно важные органы. У пациентов с аГУС на диализе прогноз значительно хуже, чем у пациентов, находящихся на диализе по другим причинам. Пересадка почки у таких больных малоэффективна и не приводит к уменьшению числа рецидивов аГУС и снижению летальности [10].

Понимание патогенетических механизмов развития аГУС позволило идентифицировать молекулярные мишени для селективного воздействия на систему комплемента. Поскольку дисрегуляция в системе комплемента лежит в основе многих тяжелых заболеваний, то появление нового класса лекарственных препаратов — ингибиторов альтернативного пути активации комплемента — открывает новые возможности для лечения ранее неизлечимых заболеваний. Появление первого селективного ингибитора системы комплемента — экулизумаба — открывает новые возможности в терапии аГУС.

Экулизумаб — первое гуманизованное моноклональное антитело, способное селективно связываться с терминальной частью (C5) молекулы комплемента и блокировать его неконтролируемую активацию. При этом проксимальные участки комплемента остаются активными.

Экулизумаб был изначально одобрен в США (2007), странах Евросоюза (2007), Японии (2010) и некоторых других для лечения пароксизмальной ночной гемоглобинурии (ПНГ). Поводом для регистрации препарата стали результаты нескольких мультицентровых исследований II–III фазы [19, 20]. В клинических исследованиях экулизумаб достоверно уменьшал проявления гемолиза и тромбозов — основных причин смертности при ПНГ [21]. В России в настоящее время препарат зарегистрирован для лечения ПНГ и аГУС.

Для лечения аГУС экулизумаб был одобрен Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (US Federal Food and Drugs Administration, USFDA) в 2011 г. Основанием для одобрения послужили данные двух проспективных контролируемых открытых пилотных исследований II фазы по оценке эффективности и безопасности экулизумаба у взрослых и подростков с аГУС. Также были использованы данные ретроспективного анализа эффективности и безопасности экулизумаба у детей и подростков с аГУС, получавших экулизумаб вне клинических исследований. В исследования включали пациентов с аГУС как с выявленными мутациями в генах, ответственных за синтез регуляторных факторов системы комплемента, так и без них, причем у всех уровень активности протеазы фактора Виллебранда (ADAMTS13) был выше 5%. У всех пациентов, получавших экулизумаб, было отмечено снижение активности терминальной части молекулы комплемента. В каждом исследовании были достигнуты первичные конечные точки.

В исследовании C08-002 были включены 17 взрослых пациентов с аГУС, резистентных к плазмаферезу [22]. Оценивались эффективность и безопасность экулизумаба. У пациентов на фоне терапии экулизумабом было продемонстрировано статистически достоверное увеличение числа тромбоцитов ($73-10^9/\text{л}$; $p = 0,0001$) на протяжении 26 нед наблюдения. Нормализация гематологических показателей наблюдалась у 13 (76%) из 17 пациентов, получавших препарат [22]. У 15 (87%) участников не было отмечено ни одного проявления МАГА за весь период наблюдения. Все пациенты, получавшие экулизумаб, также продемонстрировали статистически достоверное сокращение числа эпизодов МАГА, улучшение функции почек, снижение потребности в диализе и улучшение качества жизни [22].

В исследовании C08-003 оценивались эффективность и безопасность экулизумаба у 20 взрослых пациентов с аГУС, получающих плазмаферез. Первичной конечной точкой в данном исследовании была оценка длительности периода отсутствия проявлений МАГА у пациентов на фоне терапии экулизумабом. Отсутствие проявлений МАГА за весь период наблюдения было зафиксировано у 16 (80%) из 20 пациентов [23], нормализация гематологических показателей — у 18 (90%). У всех пациентов на фоне терапии экулизумабом было отмечено статистически достоверное сокращение числа эпизодов МАГА, улучшение функции почек, снижение потребности в диализе и улучшение качества жизни; ни один пациент на фоне терапии экулизумабом, ранее не получавший диализ, не нуждался в этой процедуре [23].

В ретроспективный анализ (исследование C09-001) было включено 19 детей и подростков с аГУС в возрасте от 2 мес до 17 лет, которые получали экулизумаб вне проспективных клинических

исследований. Медиана наблюдения составила 19 мес. У всех пациентов было отмечено прекращение неконтролируемой активации комплемента и отсутствие проявлений МАГА, улучшение функции почек; более половины пациентов не нуждались в проведении диализа [24].

Во всех исследованиях также оценивались безопасность и переносимость экулизумаба. У всех пациентов была отмечена удовлетворительная переносимость препарата. На фоне терапии экулизумабом у 54% (20/37) пациентов, включенных в исследования C08-002 и C08-003, были отмечены серьезные нежелательные побочные реакции, среди которых наиболее частые — артериальная гипертензия (16%) и инфекции (14%). Все пациенты получали рекомендованную дозу экулизумаба. Один пациент прекратил терапию по причинам, не связанным с применением препарата [22, 23]. В исследованиях C08-003 и C08-002 не зафиксировано смертей на фоне лечения [24].

В исследовании C09-001 экулизумаб продемонстрировал схожий профиль безопасности у детей и подростков [25], однако были зафиксированы 2 случая смерти пациентов, не связанные с применением препарата, и 1 случай заболевания менингококковой инфекцией в период наблюдения после завершения исследования [26].

В связи с тем, что система комплемента принимает непосредственное участие в процессах иммунного ответа организма, а экулизумаб селективно инактивирует терминальную часть (C5) молекулы комплемента, перед назначени-

ем препарата каждому пациенту должна быть проведена вакцинация против менингококковой инфекции. Вакцинацию следует проводить не менее чем за 2 нед до начала терапии.

ВЫВОДЫ

Как правило, течение аГУС — хроническое, прогрессирующее, поэтому пациенты нуждаются в пожизненной терапии, при этом у них постоянно сохраняется высокий риск смерти вследствие проявлений микроангиопатии, а на фоне терапии экулизумабом — риск развития менингококковой инфекции. Обнадешивающие данные были опубликованы в Американском журнале болезней почек в октябре 2014 г. [27]. В результате отмены терапии экулизумабом у 10 пациентов с аГУС в течение 95 мес наблюдения только у 3 развился рецидив заболевания. У этих пациентов терапия была возобновлена без ущерба для их состояния. Авторы делают вывод о возможности отмены терапии экулизумабом у пациентов с аГУС, имеющих стойкую ремиссию, при адекватном контроле за состоянием пациента [27].

Клинические проявления аГУС достаточно разнообразны, заболевание требует комплексного подхода к диагностике и лечению. Важно отметить, что появление дополнительных терапевтических опций расширяет возможности для лечения этого тяжелого заболевания, а возможность отмены терапии экулизумабом для пациентов, находящихся в ремиссии, существенно повышает доступность терапии указанным препаратом.

ЛИТЕРАТУРА

- Gasser C., Gautier E., Steak A. et al. Hamolytisch-uramische sindrome: bilaterale nierendrinndennekrosen bei akuten erworbenen hamolytischen anamien. *Scweiz Med Wochenschr.* 1955; 85 (38–39): 905–9.
- Редкие гематологические болезни и синдромы. Под ред. М.А. Волковой. Москва: Практическая медицина. 2011. С. 52–56.
- Noris M., Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med.* 2009; 361: 1676–87.
- Kavanagh D., Goodship T. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Wolters Kluwer Health Lippincott Williams & Wilkins.* 2010. P. 1065–6251.
- Taylor C.M., Machin S., Wigmore S.J. et al. Clinical practice guidelines for the management of atypical haemolytic uraemic syndrome in the United Kingdom. *Br J Haematol.* 2010 Jan; 148 (1): 37–47. Epub 2009 Oct 11.
- Noris M., Remuzzi G. Hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16: 1035–1050.
- Дядык А.И., Багрий А.Э. и соавт. Послеродовый гемолитико-уремический синдром. *Тер. архив.* 1994; 66 (10): 42–6.
- Sadler J.E., Poncz M. Idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. Ch. 124. Antibody-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura and heparin induced thrombocytopenia. *Williams Hematology, 7th edition. McGraw-Hill Medical.* 2007. P. 2031–54.
- Peraldi M.N., Masco K., Akposso K. et al. Acute renal failure in the course of HIV infection: a single-institution retrospective study of ninety-two patients and sixty renal biopsies. *Nephrol Dial Transplant.* 1999; 14 (6): 1578–85.
- Zuber J. et al. New insights into postrenal transplant hemolytic uremic syndrome. *Nat Rev Nephrol.* 2010. URL: <http://www.nature.com/nrneph/journal/v7/n1/full/nrneph.2010.155.html>
- Reynolds J.C., Agodoa L.Y., Yuan C.M., Abbott K.C. Thrombotic microangiopathy after renal transplantation in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2003; 42: 1058–1068.
- Besdas N., Karpman D. et al. A classification of hemolytic-uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura and related disorders. *Kidney Int.* 2006; 70 (3): 423–31.

13. George J.N., Terrell D.R. et al. Lessons learned from Oklahoma thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome registry. *J Clin Apheresis*. 2008; 23 (4): 129–37.
14. Delvaeye M., Noris M. et al. Thrombomodulin mutation in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N England J Med*. 2009; 361 (4): 345–57.
15. Caprioli J., Noris M., Brioschi S. et al. For the International Registry of Recurrent and Familial HUS/TTP. Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood*. 2006; 108: 1267–1279.
16. Noris M., Caprioli J., Bresin E. et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; 5: 1844–1859.
17. Fremeaux-Bacchi V., Moulton E.A., Kavanagh D. et al. Genetic and functional analyses of membrane cofactor protein (CD46) mutations in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2006; 17: 2017–2025.
18. Saland J.M., Shneider B.L., Bromberg J.S. et al. Successful split liver-kidney transplant for factor H associated hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009; 4: 201–206.
19. Brodsky R.A., Young N.S., Antonioli E. et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2008; 111: 1840–7.
20. Hillmen P. et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2006; 355: 1233–43.
21. Hillmen P. et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2007; 110 (12): 4123–8.
22. Loirat C., Babu S. et al. Eculizumab efficacy and safety in patients with atypical hemolytic uremic syndrome (ahus) resistant to plasma exchange/infusion [poster]. Presented at the 16th Congress of European Hematology Association (EHA). London, UK. 2011.
23. Loirat C., Muus P. et al. A phase ii study of eculizumab in patients with atypical hemolytic uremic syndrome receiving chronic plasma exchange/infusion [poster]. Presented at the 16th Congress of European Hematology Association (EHA). London, UK. 2011.
24. URL: http://www.soliris.net/ahus/HCP/Clinical_Development.html
25. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000791/WC500054208.pdf
26. URL: http://www.soliris.net/ahus/HCP/Soliris_Safety.html
27. Gianluigi A. et al. Discontinuation of eculizumab maintenance treatment for atypical hemolytic uremic syndrome: a report of 10 cases. *American Journal of Kidney Diseases*. 2014; 64 (4): 633–637.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Шабалкин Павел Игоревич, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела редких и наследственных болезней ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачёва» Минздрава РФ

Адрес: 117198, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1, **тел.** +7 (495) 287-65-70,

e-mail: p.shabalkin@gmail.com