

Опыт применения российского биоаналога оригинального препарата экулизумаба для лечения больных атипичным гемолитико-уремическим синдромом

Ю.В. Лавришева¹, А.А. Яковенко², Д.А. Кудлай³

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

³АО «ГЕНЕРИУМ», Москва, Россия

Исследование выполнено на базе ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова».

Аннотация

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) – хроническое системное заболевание генетической природы, в основе которого лежит неконтролируемая активация альтернативного пути комплемента, ведущая к генерализованному тромбообразованию в сосудах микроциркуляторного русла (комплемент-опосредованная тромботическая микроангиопатия). На сегодняшний день наиболее эффективным и патогенетически обоснованным методом лечения больных аГУС является терапия препаратом экулизумаба. На примере трех клинических случаев пациентов с верифицированным диагнозом аГУС продемонстрированы высокая эффективность и безопасность первого в мире биоаналога экулизумаба в лечении взрослых пациентов с аГУС (комплемент-опосредованной тромботической микроангиопатией).

Ключевые слова: атипичный гемолитико-уремический синдром, комплемент-опосредованная тромботическая микроангиопатия, острое повреждение почек, патогенетическая терапия, экулизумаб, биоаналог.

Для цитирования: Лавришева Ю.В., Яковенко А.А., Кудлай Д.А. Опыт применения российского биоаналога оригинального препарата экулизумаба для лечения больных атипичным гемолитико-уремическим синдромом. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (6): . DOI: 10.26442/00403660.2020.06.000649

The experience of using the Russian biosimilar of the original drug eculizumab for the treatment of patients with atypical hemolytic-uremic syndrome

Iu.V. Lavrishcheva¹, A.A. Jakovenko², D.A. Kudlay³

¹Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia;

²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

³JSC GENERIUM, Moscow, Russia

Atypical hemolytic-uremic syndrome (aHUS) is a chronic systemic disease of a genetic nature, which is based on uncontrolled activation of the alternative complement pathway, leading to generalized thrombosis in the vessels of the microvasculature (complement-mediated thrombotic microangiopathy). To date, therapy with eculizumab is the most effective and pathogenetically substantiated method of treating patients with aHUS. Using the example of three clinical cases of patients with a verified diagnosis of aHUS, the high efficiency and safety of the world's first bioanalogue of eculizumab in the treatment of adult patients with aHUS (complement-mediated thrombotic microangiopathy) was demonstrated.

Keywords: atypical hemolytic-uremic syndrome, complement-mediated thrombotic microangiopathy, acute kidney injury, pathogenetic therapy, eculizumab, biosimilar

For citation: Lavrishcheva Iu.V., Jakovenko A.A., Kudlay D.A. The experience of using the Russian biosimilar of the original drug eculizumab for the treatment of patients with atypical hemolytic-uremic syndrome. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (6): . DOI: 10.26442/00403660.2020.06.000649

аГУС – атипичный гемолитико-уремический синдром

АД – артериальное давление

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспаргатаминотрансфераза

АФС – антифосфолипидный синдром

в/в – внутривенный

КАФС – катастрофический антифосфолипидный синдром

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

СКВ – системная красная волчанка

ТМА – тромботическая микроангиопатия

ТТП – тромботическая тромбоцитопеническая пурпура

ADAMTS-13 (a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin-1-like domains, member 13) – металлопротеаза, принадлежащая семейству пептидазных белков ADAM

CFH – ген фактора комплемента Н

Ig – иммуноглобулин

СТЕС-ГУС – гемолитико-уремический синдром, опосредованный инфекцией *Escherichia coli*

Введение

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) – хроническое системное заболевание преимущественно генетической природы, в основе которого лежит неконтролируе-

мая активация альтернативного пути комплемента, ведущая к генерализованному тромбообразованию в сосудах микроциркуляторного русла (комплемент-опосредованная тромботическая микроангиопатия – ТМА) [1]. Предполагается, что имеющиеся у пациентов с аГУС мутации в генах, коди-

рующих регуляторные белки: CFH – ген фактора комплемента H, CFI – ген фактора комплемента I, MCP – мембранный кофакторный белок, THBD – тромбомодулин, – приводят к нарушению защиты эндотелиальных клеток от активации системы комплемента вследствие дефицита или чаще, функциональных нарушений этих протеинов [2, 3]. В результате этого на поверхности клеток эндотелия усиливается образование мембраноатакующих комплексов, вызывающее их повреждение с обнажением субэндотелиального матрикса, трансформацией атромботического фенотипа в протромботический и последующим образованием тромбов [4]. Дополнительный вклад в процесс тромбообразования у пациентов с мутациями гена CFH может вносить также активация комплемента на поверхности тромбоцитов, приводящая к усилению их функциональной активности [5]. Преимущественное поражение почек при аГУС, по-видимому, обусловлено особенной чувствительностью фенотипированного гломерулярного эндотелия к повреждению, обусловленному нарушенной регуляцией комплемента [6]. У пациентов с аГУС наиболее часто (около 30% случаев) обнаруживают мутации гена CFH [7, 8]. К настоящему времени идентифицированы более 100 мутаций гена CFH у детей и взрослых пациентов с аГУС, причем не только наследственных, но и спорадических [9]. Около 10% больных аГУС (в большинстве своем – дети) имеют мутации в гене, кодирующем MCP [10]. Примерно у 10% пациентов выявляют мутации гена CFI [11]. Мутации гена THBD отмечаются у 3–5% пациентов [12]. Кроме того, у небольшого числа пациентов описаны мутации гена фактора комплемента В (1–4% пациентов) и С3 компонента комплемента (2–10% пациентов), приводящие к их избыточной активации. Около 12% пациентов с аГУС имеют мутации двух и более генов системы комплемента [13].

Для развития аГУС необходимо взаимодействие генетических аномалий в системе комплемента с факторами внешней среды, которые играют роль триггеров, провоцирующих дополнительную активацию комплемента у предрасположенных лиц [14, 15].

Клиническая картина аГУС характеризуется значительным полиморфизмом симптомов [15]. В большинстве случаев поражение почек манифестирует с острого повреждения почек с наличием олиго/анурии или без нее [7]. При сохраненном диурезе отмечается протеинурия, иногда массивная, вплоть до развития нефротического синдрома, особенно при постепенном развитии заболевания [6, 16]. Возможно появление гематурии [16]. Следует отметить, что при аГУС острое повреждение почек может не быть первым проявлением болезни. Примерно 17% пациентов демонстрируют лишь мочевого синдром без нарушения функции почек. Заболевание может также дебютировать изолированной протеинурией с признаками начальной хронической болезни почек [6, 16]. Артериальная гипертензия развивается у большинства пациентов независимо от возраста – вследствие перегрузки объемом при наличии олиго/анурии и/или гипертензии вследствие ишемии ткани почек, обусловленной ТМА. Генерализованный характер ТМА при аГУС обуславливает развитие экстраренальных признаков болезни, свя-

занных с поражением микроциркуляторного русла различных органов и систем, в том числе головного мозга, сердца, легких, желудочно-кишечного тракта [6, 16]. Внепочечные проявления заболевания наблюдаются у 20% пациентов, из которых почти 2/3 имеют более одного экстраренального признака [6, 15, 16].

Диагноз аГУС – это диагноз исключения [15]. Он устанавливается на основании характерной клинической картины и должен быть подтвержден лабораторными данными, исключающими другие ТМА [6, 15, 17]. В связи с тем, что все ТМА независимо от их патогенеза имеют сходные клинико-лабораторные проявления и общую гистологическую картину, чрезвычайно важной представляется дифференциальная диагностика между основными формами первичной ТМА – тромботической тромбоцитопенической пурпурой (ТТП), STEC-ГУС и аГУС [17]. У взрослых пациентов с ТМА необходимо также исключить значительное число заболеваний и состояний, при которых возможно развитие вторичных ТМА, в первую очередь связанных с беременностью и родами, системными заболеваниями (системная красная волчанка – СКВ, антифосфолипидный синдром – АФС, склеродермия), злокачественными новообразованиями, ВИЧ-инфекцией, сепсисом, злокачественной артериальной гипертензией, лекарственной терапией, ДВС-синдромом (синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания). Таким образом, диагностика аГУС осуществляется в два этапа. На I этапе необходимо установить наличие ТМА, на II – провести дифференциальную диагностику между первичными и вторичными ТМА и первичных ТМА (ТТП, STEC-ГУС и аГУС) между собой [6, 17]. Для исключения ТТП всем больным с ТМА необходимо определение активности ADAMTS-13 (a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin-1-like domains, member 13) – металлопротеазы, принадлежащей семейству пептидазных белков ADAM, биологическая роль которых заключается в деградации экстрацеллюлярного домена трансмембранных белков. У пациентов с аГУС активность ADAMTS-13 может быть снижена, однако ее показатель всегда превышает 10% [6, 18]. Исключение STEC-ГУС и ТТП у пациента с не вызывающей сомнений ТМА позволяет диагностировать аГУС. Генетическое исследование не является необходимым для установления диагноза аГУС и не играет роли при выборе тактики лечения [6]. Однако генетическое исследование необходимо для определения прогноза трансплантации почки, если она планируется, при семейных формах аГУС и рецидивах заболевания [6, 15]. Прогноз при аГУС крайне неблагоприятный, с высоким риском летального исхода, у большинства пациентов вне зависимости от характера первичных клинических проявлений болезни развиваются терминальная почечная недостаточность и рецидивы болезни [19].

До последнего времени трансфузия свежезамороженной плазмы рассматривалась в качестве терапии 1-й линии аГУС [6, 20]. В конце XX в. достигнут значительный прогресс в понимании патофизиологии аГУС и его лечении с помощью патогенетической терапии. В результате началась разработка лекарственных препаратов, позволяющих терапевтически воздействовать на систему комплемента. С введением в терапевтическую практику экулизумаба в 2011 г. началась новая эра в лечении пациентов с аГУС [21]. Комплемент-

Сведения об авторах:

Яковенко Александр Александрович – канд. мед. наук, доц. каф. нефрологии и диализа ФПО ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова». ORCID: 0000-0003-1045-9336

Кудлай Дмитрий Анатольевич – д-р мед. наук, ген. дир. АО «ГЕНЕРИУМ». ORCID: 0000-0003-1878-4476

Контактная информация:

Лаврищева Юлия Владимировна – врач-нефролог ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». Тел.: +7(921)790-10-07; e-mail: lavrischeva@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3073-2785

блокирующий препарат экулизумаб является рекомбинантным гуманизированным моноклональным антителом, который связывается с белком C5 компонента человека и подавляет активацию комплемент-опосредованного лизиса клеток [22]. Оригинальный препарат экулизумаба показал свою высокую эффективность в лечении аГУС как у детей, так и у взрослых в виде достижения гематологической ремиссии, улучшения, а в ряде случаев и полного восстановления функции почек [23–25]. Высокая стоимость препарата значительно ограничивала широкое использование данного препарата в клинической практике для всех нуждающихся пациентов с аГУС. В России разработан первый в мире биоаналог экулизумаба (Элизария[®], АО «ГЕНЕРИУМ»), для которого подтверждены свойства биоаналога в сравнении с оригинальным препаратом в ходе доклинических и клинических исследований в соответствии с международными регуляторными требованиями [26, 27]. Внедрение в клиническую практику первого биоаналогичного препарата экулизумаб привело к снижению стоимости лечения на 25% и позволило чаще использовать его в лечении всех нуждающихся пациентов с аГУС [28, 29].

В данной статье представлены клинические наблюдения, наглядно демонстрирующие опыт успешного применения российского биоаналога экулизумаба в лечении взрослых пациентов с аГУС.

Цель клинического наблюдения: оценить эффективность и безопасность первого российского экулизумаба для лечения больных аГУС взрослого возраста в конкретных клинических ситуациях.

Клинические наблюдения

Пациентка 1, 1985 года рождения, в анамнезе длительное течение артериальной гипертензии, с осени 2018 г. неконтролируемое течение с повышением цифр артериального давления (АД) до 200/110 мм рт. ст. на фоне постоянной многокомпонентной гипотензивной терапии. 05.01.2019 диагностирована острая респираторная вирусная инфекция (фебрильная лихорадка, по поводу которой получала антибактериальную терапию). В дальнейшем усугубление симптоматики: стойкое повышение АД до 220/120 мм рт. ст., несмотря на проводимую гипотензивную терапию, появления тошноты, рвоты, симметричных отеков нижних конечностей до верхней трети голени. В связи с тяжестью состояния 18.01.2019 госпитализирована в стационар, где при лабораторном обследовании выявлено: аспартатаминотрансфераза (АСТ) – 38 Ед/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 47 Ед/л, креатинин сыворотки крови – 1159 мкмоль/л, лактатдегидрогеназа (ЛДГ) – 455 Ед/л, в общем анализе мочи: микрогематурия, протеинурия до 1 г/л, показатели системы комплемента: С3 – 0,91 г/л, С4 – 0,41 г/л. Также в клиническом анализе крови выявлена анемия тяжелой степени тяжести (гемоглобин – 55 г/л), тромбоцитопения до 102×10^9 /л, обращало на себя внимание наличие шизоцитов. Ввиду прогрессирующего нарастания уровня азотемии 20.01.2019 начато лечение с применением острого гемодиализа. На основании клинико-лабораторной картины заподозрена ТМА, в связи с чем проводилась дифференциальная диагностика между ТТП, катастрофическим антифосфолипидным синдромом (КАФС), аГУС, STEC-ГУС и АФС. Выявлен уровень ADAMTS-13 – 93%, что полностью исключало диагноз ТТП. На основании данных анамнеза, клинико-лабораторного обследования верифицирован аГУС. В связи с тяжестью состояния после предварительной вакцинации против менингококковой, гемофильной и пневмококковой

инфекции 22.02.2019 принято решение о инициации патогенетической терапии с помощью назначения экулизумаба в дозе 900 мг внутривенно (в/в) капельно 1 раз в неделю в течение 4 нед. В дальнейшем продолжена поддерживающая терапия в дозе 1200 мг в/в 1 раз в 2 нед. Через 2 мес (22.04.2019) после начала терапии экулизумабом отмечалась стойкая положительная динамика (рис. 1) в виде снижения креатинина сыворотки крови до 168 мкмоль/л, нормализации концентрации гемоглобина до 124 г/л, тромбоцитов до 256×10^9 /л, также отмечалась нормализация АЛТ, АСТ в крови, концентрация ЛДГ составляла 246 Ед/л.

Пациентка 2, 1993 года рождения, из анамнеза известно, что с 15.02.2019 появились абдоминальные боли, многократный жидкий стул, субфебрилитет, с 19.02.2019 – симметричные отеки нижних конечностей, анурия. 21.02.2019 в тяжелом состоянии госпитализирована в отделение реанимации, при поступлении в лабораторных анализах: АСТ – 87 Ед/л, АЛТ – 171 Ед/л, креатинин сыворотки крови – 576 мкмоль/л, ЛДГ – 1385 Ед/л, в общем анализе мочи: микрогематурия, протеинурия до 1 г/л, в клиническом анализе крови: гемоглобин – 74 г/л, тромбоциты – 23×10^9 /л, единичные шизоциты, прямая проба Кумбса отрицательная, прокальцитонин более 0,61 нг/мл, ПЦР-диагностика острой кишечной инфекции – отрицательная. С учетом уровня азотемии начата заместительная почечная терапия острым гемодиализом. На основании клинико-лабораторной картины заподозрена ТМА. Проводилась дифференциальная диагностика варианта ТМА (HELLP-синдром, аГУС, ТТП, АФС/КАФС, СКВ). Полученные лабораторные данные (ADAMTS-13 – 49,5%) позволили исключить ТТП, нормальный уровень АФС антител позволил исключить АФС/КАФС. На основании полученных клинико-лабораторных данных верифицирован аГУС. Клинически имело место нарушение сознания, вызванное отеком головного мозга, в связи с чем с 27.02.2019 по 02.03.2019 находилась на искусственной вентиляции легких. Проводились сеансы плазмообмена. 28.02.2019 в связи с полученным нестойким клинико-лабораторным ответом, высоким риском летальности при генерализации аГУС принято решение о начале патогенетической терапии экулизумабом в дозировке 900 мг в/в капельно 1 раз в неделю в течение 4 нед. В дальнейшем продолжена поддерживающая терапия в дозе 1200 мг в/в 1 раз в 2 нед. Проведена вакцинация против менингококковой инфекции. 06.03.2019 в связи со снижением уровня азотемии прекращена терапия острым гемодиализом. Через 3 мес (17.05.2019) после начала терапии экулизумабом отмечались стойкая положительная динамика (рис. 2) в виде снижения креатинина сыворотки крови до 77 мкмоль/л, нормализации концентрации гемоглобина до 130 г/л, тромбоцитов до 209×10^9 /л, а также нормализация АЛТ, АСТ в крови, концентрация ЛДГ составляла 148 Ед/л. Выполнено генетическое обследование – патогенных генов не выявлено.

Пациентка 3, 1987 года рождения, 23.09.2019 поступила в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» с диагнозом направления: тяжелая преэклампсия. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты. Дородовое кровотечение. ТМА? HELLP-синдром? АГУС? ТТП? КАФС? Rh-изоиммунизация с титром антител 1:1024. Анемия легкой степени тяжести. Состояние после лапаротомии, кесарева сечения в нижнем сегменте матки, дренирования брюшной полости и поддиафрагмального пространства. Интраоперационная реинфузия аутоэритроцитов. Гемотрансфузия. При поступлении отмечала повышение цифр АД до 180/100 мм рт. ст., эпизоды тошноты, анурию, в лабораторных анализах: АСТ – 65 Ед/л, АЛТ – 14 Ед/л, креатинин сыворотки крови – 266 мкмоль/л, ЛДГ – 966 Ед/л, СРБ – 41 мг/л, в общем ана-

лизе мочи: микрогематурия, протеинурия до 1,6 г/л, в клиническом анализе крови: гемоглобин – 79 г/л, тромбоциты – 77×10^9 /л, единичные шизоциты, суточная потеря белка 3,2 г/24 ч. В отделении отмечалось дальнейшее прогрессирование анемии, тромбоцитопении, нарастание азотемии (креатинин сыворотки крови до 300 мкмоль/л, мочевина крови до 30 ммоль/л), повышение ЛДГ до 1281 Ед/л, маркеров системного воспаления, маркеров миокардиального повреждения, рабдомиолиза. На основании клинико-лабораторных данных складывалось впечатление о развитии тромботической микроангиопатии. Проводилась дифференциальная диагностика варианта ТМА (HELLP-синдром, аГУС, ТТП, АФС/КАФС, СКВ). С учетом появления анурии и нарастания уровня азотемии выполнялись гемодиализация №3, сеансы плазмообмена. Несмотря на проводимую заместительную почечную терапию, терапию плазмообменом, у пациентки прогрессировали признаки полиорганной недостаточности (почечная недостаточность, дыхательная недостаточность, вовлечение в патологический процесс миокарда). С учетом отсутствия положительной клинико-лабораторной динамики на фоне проводимой интенсивной терапии в послеродовом периоде HELLP-синдром исключен. Полученные лабораторные данные позволили исключить ТТП (ADAMTS-13 – 69%), а также вторичный АФС/КАФС на основании нормальных значений АФС-антител. У пациентки имелись повышенные значения маркеров системного воспаления (лейкоциты $13,6 \times 10^9$ /л), СРБ 128 мг/л, прокальцитонин тест 2,080 нг/мл. Согласно решению консилиума от 07.10.2019 установлен диагноз: ТМА. аГУС. С учетом тяжести состояния пациентки принято решение о начале терапии с использованием экулизумаба (по жизненным показаниям) на фоне антибактериальной терапии широкого спектра действия. Предварительно выполнена вакцинация против менингококковой, гемофильной и пневмококковой инфекции. 08.10.2019 проведена терапия экулизумабом в дозе 900 мг в/в капельно 1 раз в неделю в течение 4 нед. В дальнейшем продолжена поддерживающая терапия в дозе 1200 мг в/в 1 раз в 2 нед. Через 1 мес (10.11.2019) после начала терапии экулизумабом отмечалась стойкая положительная динамика (рис. 3) в виде снижения концентрации креатинина сыворотки крови до 101 мкмоль/л, повышения концентрации гемоглобина до 106 г/л, тромбоцитов до 215×10^9 /л, концентрация ЛДГ – 130 Ед/л, суточная потеря белка – 0,32 г/24 ч.

Обсуждение

На сегодняшний день наиболее эффективным и патогенетически обоснованным методом лечения больных аГУС является терапия комплемент-блокирующим препаратом экулизумаб [23–25]. Не так давно опубликованы рекомендации для применения экулизумаба в клинической практике, включающие дозы и режимы введения препарата [30, 31]. С начала 2000-х годов достигнут прогресс в понимании патофизиологии аГУС и его лечении, что привело к появлению экулизумаба. Проведенные исследования продемонстрировали высокую эффективность препарата как у детей, так и у взрослых с аГУС в виде блокирования хронической неконтролируемой активации комплемента, купирования клинико-лабораторных проявлений ТМА, улучшения/восстановления функции почек [32–34]. На основании этих результатов экулизумаб одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов

США (FDA) для лечения аГУС с 2011 г. [21]. Данный препарат является рекомбинантным гуманизированным моноклональным антителом – κ -иммуноглобулином (IgG2/4k), который связывается с белком C5 комплемента человека и подавляет активацию комплемент-опосредованного лизиса клеток. Антитело состоит из константных участков Ig человека и комплементарно-детерминированных участков Ig мыши, встроенных в вариабельные области легкой и тяжелой цепей человеческого антитела. В состав экулизумаба входят две тяжелые цепи, по 448 аминокислот в каждой, и две легкие цепи, по 214 аминокислот в каждой. Молекулярная масса составляет 147 870 Да. Экулизумаб продуцируется в культуре клеток линии NS0 миеломы мыши и очищается с помощью аффинной и ионообменной хроматографии [33]. В процесс производства субстанции включены также процессы специфической инактивации и удаления вирусов. В основе механизма действия Экулизумаба лежит его способность подавлять активацию терминального комплекса комплемента человека, обладая высокой аффинностью к его C5-компоненту. Как следствие, полностью блокируется расщепление компонента C5 на C5a и C5b и образование терминального комплекса комплемента C5b-9. Таким образом, экулизумаб предотвращает избыточную активацию терминального комплекса комплемента у пациентов с аГУС [33]. Первое применение экулизумаба в Российской Федерации у пациентки 2 лет датировано июнем 2012 г. [35]. В 2019 г. на территории РФ зарегистрирован биоаналог экулизумаба – препарат Элизария® (АО «ГЕНЕРИУМ»), прошедший необходимый комплекс доклинических и клинических исследований для подтверждения его биоаналогичности оригинальному препарату [26, 27]. На продемонстрированных клинических примерах у пациентов с верифицированным диагнозом аГУС терапия российским биоаналогичным препаратом экулизумаба показала свою высокую эффективность в виде нормализации показателей клинического анализа крови (концентрации тромбоцитов, гемоглобина), ЛДГ у всех трех пациентов, а также в значительном улучшении функции почек (восстановление темпа диуреза, снижение азотемии и протеинурии) у двух пациентов и полном восстановлении функции почек у одной пациентки. При этом следует отметить, что за весь период лечения у всех трех пациентов нежелательных явлений, которые могли бы быть связаны с терапией экулизумабом, не наблюдалось.

Заключение

Представленные клинические наблюдения продемонстрировали высокую эффективность и безопасность первого биоаналога экулизумаба в лечении взрослых пациентов с аГУС (комплемент-опосредованной тромботической микроангиопатии) в конкретных клинических случаях. Терапия российским биоаналогом экулизумаба позволяет в короткие сроки добиться стойкой клинико-лабораторной ремиссии заболевания и способствует положительному прогнозу по восстановлению функции почек.

Конфликт интересов. Д.А. Кудлай является сотрудником АО «ГЕНЕРИУМ». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Данная публикация не имела спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Yoshida Y, Kato H, Ikeda Y, Nangaku M. Pathogenesis of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *J Atheroscler Thromb.* 2019;26(2):99-110. doi: 10.5551/jat.RV17026
2. Schramm EC, Roumenina LT, Rybkine T, et al. Mapping interactions between complement C3 and regulators using mutations in atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood.* 2015;125:2359-69. doi: 10.1182/blood-2014-10-609073
3. Frimat M, Tabarin F, Dimitrov JD, et al. Complement activation by heme as a secondary hit for atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood.* 2013;122:282-92. doi: 10.1182/blood-2013-03-489245
4. Marinozzi MC, Vergoz L, Rybkine T, et al. Complement factor B mutations in atypical hemolytic uremic syndrome-disease-relevant or benign? *J Am Soc Nephrol.* 2014; 25:2053-65. doi: 10.1681/ASN.2013070796
5. Bernabeu-Herrero ME, Jimenez-Alcazar M, Anter J, et al. Complement factor H, FHR-3 and FHR-1 variants associate in an extended haplotype conferring increased risk of atypical hemolytic uremic syndrome. *Mol Immunol.* 2015;67:276-86. doi: 10.1016/j.molimm.2015.06.021
6. Raina R, Krishnappa V, Blaha T, et al. Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome: An Update on Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Ther Apher Dial.* 2019;23(1):4-21. doi: 10.1111/1744-9987.12763
7. Sansbury FH, Cordell HJ, Bingham C, et al. Factors determining penetrance in familial atypical haemolytic uraemic syndrome. *J Med Genet.* 2014;51:756-64. doi: 10.1136/jmedgenet-2014-102498
8. Bresin E, Rurali E, Caprioli J, et al. Combined complement gene mutations in atypical hemolytic uremic syndrome influence clinical phenotype. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24:475-86. doi: 10.1681/ASN.2012090884
9. Fremaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A, et al. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8:554-62. doi: 10.2215/CJN.04760512
10. Couzi L, Contin-Bordes C, Marliot F, et al. Inherited deficiency of membrane cofactor protein expression and varying manifestations of recurrent atypical hemolytic uremic syndrome in a sibling pair. *Am J Kidney Dis.* 2008;52(2):e5-9. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.02.359
11. Almalki AH, Sadagah LF, Qureshi M, et al. Atypical hemolytic-uremic syndrome due to complement factor I mutation. *World J Nephrol.* 2017;6(6):243-50. doi: 10.5527/wjn.v6.i6.243
12. Zhang K, Lu Y, Harley KT, Tran MH. Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Brief Review. *Hematol Rep.* 2017;9(2):7053. doi: 10.4081/hr.2017.7053
13. Sridharan M, Go RS, Willrich MAV. Atypical hemolytic uremic syndrome: Review of clinical presentation, diagnosis and management. *J Immunol Methods.* 2018;461:15-22. doi: 10.1016/j.jim.2018.07.006
14. Knoop M, Haller H, Menne J. Human genetics in atypical hemolytic uremic syndrome-its role in diagnosis and treatment. *Internist (Berl).* 2018;59(8):799-804. doi: 10.1007/s00108-018-0455-9
15. Smith-Jackson K, Yang Y, Denton H, et al. Hyperfunctional complement C3 promotes C5-dependent atypical hemolytic uremic syndrome in mice. *J Clin Invest.* 2019;129(3):1061-1075. doi: 10.1172/JCI99296
16. Loirat C, Frémeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:60. doi: 10.1186/1750-1172-6-60
17. Fakhouri F, Zuber J, Frémeaux-Bacchi V, Loirat C. Haemolytic uraemic syndrome. *Lancet.* 2017;390(10095):681-96. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30062-4
18. Rieger M, Mannucci PM, Kremer Hovinga JA, et al. ADAMTS13 autoantibodies in patients with thrombotic microangiopathies and other immunomediated diseases. *Blood.* 2005;106(4):1262-7. doi: 10.1182/blood-2004-11-4490
19. Sepúlveda RA, Tagle R, Jara A. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Rev Med Chil.* 2018;146(6):770-9. doi: 10.4067/s0034-98872018000600770
20. Waters AM, Licht C. aHUS caused by complement dysregulation: new therapies on the horizon. *Pediatr Nephrol.* 2011;26(1):41-57. doi: 10.1007/s00467-010-1556-4
21. Wijnsma KL, Duineveld C, Wetzels JFM, van de Kar NCAJ. Eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome: strategies toward restrictive use. *Pediatr Nephrol.* 2019;34(11):2261-77. doi: 10.1007/s00467-018-4091-3
22. Fakhouri F, Hourmant M, Campistol JM, et al. Terminal Complement Inhibitor Eculizumab in Adult Patients With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Single-Arm, Open-Label Trial. *Am J Kidney Dis.* 2016;68(1):84-93. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.12.034
23. Kato H, Miyakawa Y, Hidaka Y, et al. Safety and effectiveness of eculizumab for adult patients with atypical hemolytic-uremic syndrome in Japan: interim analysis of post-marketing surveillance. *Clin Exp Nephrol.* 2019;23(1):65-75. doi: 10.1007/s10157-018-1609-8
24. Ito S, Hidaka Y, Inoue N, et al. Safety and effectiveness of eculizumab for pediatric patients with atypical hemolytic-uremic syndrome in Japan: interim analysis of post-marketing surveillance. *Clin Exp Nephrol.* 2019;23(1):112-21. doi: 10.1007/s10157-018-1610-2
25. Olson SR, Lu E, Sulpizio E, et al. When to Stop Eculizumab in Complement-Mediated Thrombotic Microangiopathies. *Am J Nephrol.* 2018;48(2):96-107. doi: 10.1159/000492033
26. Иванов П., Секарева Г., Кравцова О. и др. Правила проведения исследований биоаналоговых лекарственных средств (биоаналогов). Фармакокинетика и фармакодинамика. 2014;1:21-36 [(Ivanov P., Sekareva G., Kravцова O. i dr. Pravila provedenija issledovanij bioanalogo-vykh lekarstvennykh sredstv (bioanalogo-v). *Farmakokinetika i farmakodinamika.* 2014;1:21-36. (In Russ.)]
27. Kulagin A, Ptushkin V, Lukina E, et al. Phase III clinical trial of Elizaria® and Soliris® in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results of comparative analysis of efficacy, safety, and pharmacological data. *Blood.* 2019;134(Suppl. 1):3748. doi: 10.1182/blood-2019-125693
28. Эмирова Х.М., Орлова О.М., Музуров А.Л. и др. Применения Элизарии® при атипичном гемолитико-уремическом синдроме. Педиатрия. 2019;98(5):225-9. [Jemirova H.M., Orlova O.M., Muzurov A.L. i dr. Primenenija Elizarii® pri atipichnom gemolitiko-uremicheskom syndrome. *Pediatrija.* 2019;98(5):225-9. (In Russ.)]
29. Lavrishcheva I.V., Jakovenko A.A., Kudlay D.A. A case report of atypical hemolytic-uremic syndrome treatment with the first Russian eculizumab in adult patient. *Urology & Nephrology Open Access Journal.* 2020; 8(2): 37-40.
30. 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;91:539-51. doi: 10.1016/j.kint.2016.10.005
31. Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, et al. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol.* 2016;31:15-39.
32. Wong EKS, Goodship THJ, Kavanagh D. Complement therapy in atypical haemolytic uraemic syndrome (aHUS). *Molecular Immunology.* 2013;56 (3):199-212.
33. Legendre CM, Licht C, Muus P, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med.* 2013;368:2169-81.
34. Licht C, Greenbaum LA, Muus P, et al. Efficacy and safety of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. *Kidney Int.* 2015;87:1061-73.
35. Emirova K, Volokhina E, Tolstova E, van den Heuvel B. Recovery of renal function after long-term dialysis and resolution of cardiomyopathy in a patient with aHUS receiving eculizumab. *BMJ Case Rep.* 2016;2016. pii: bcr2015213928. doi: 10.1136/bcr-2015-213928

Поступила 28.02.2020