

© Е.И. Прокопенко, 2022
УДК 616.63-008.6-08-03

doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-3-19-29

АТИПИЧНЫЙ ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ: ЭВОЛЮЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ И ВЛИЯНИЕ КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК НА ВОЗМОЖНОСТЬ ОТМЕНЫ ЭКУЛИЗУМАБА

Елена Ивановна Прокопенко

Кафедра трансплантологии, нефрологии и искусственных органов факультета усовершенствования врачей, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

renalnephron@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7686-9816>

РЕФЕРАТ

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) – это редкий вариант тромботической микроангиопатии (ТМА), ассоциированный с неконтролируемой активацией альтернативного пути комплемента из-за мутаций генов, кодирующих регуляторные белки комплемента, или образования антител к некоторым из этих регуляторов. Триггерами клинической манифестации аГУС могут быть инфекции, сепсис, беременность, аутоиммунные заболевания, трансплантация органов и другие комплемент-активирующие состояния. Ранее единственным вариантом терапии аГУС была плазматерапия – инфузии свежзамороженной плазмы или плазмаобмен, однако, эффективность плазматерапии была недостаточной. В настоящее время появилось таргетное лечение – препарат рекомбинантных гуманизированных моноклональных антител против белка комплемента C5 экулизумаб, показавший в ряде исследований высокую эффективность в достижении ремиссии аГУС, восстановлении почечной функции, профилактике ТМА при трансплантации почки. Долгое время оставался нерешенным вопрос об оптимальной продолжительности лечения и возможности отмены экулизумаба у пациентов с ремиссией. Было показано, что после отмены комплемент-блокирующей терапии рецидивы аГУС развивались у 20-35% пациентов. В статье обсуждаются результаты большого числа публикаций, посвященных лечению экулизумабом и возможности его отмены, в том числе – французского проспективного открытого многоцентрового исследования, выявившего следующие факторы риска рецидива аГУС после отмены экулизумаба: наличие редких вариантов генов комплемента, женский пол, повышенный уровень в плазме растворимого C5b-9 в момент отмены препарата. У пациентов, не имевших редких генетических вариантов, риск рецидива составлял менее 5%. В целом отмена экулизумаба после достижения полной ремиссии аГУС и восстановления функции почек при низком риске рецидива может обеспечить лучшую переносимость поддерживающего лечения, уменьшение частоты инфекционных осложнений и существенное снижение финансовой нагрузки на систему здравоохранения.

Ключевые слова: тромботическая микроангиопатия, атипичный гемолитико-уремический синдром, активация комплемента, экулизумаб, отмена экулизумаба

Для цитирования: Прокопенко Е.И. Атипичный гемолитико-уремический синдром: эволюция лечения и влияние клинико-генетических характеристик на возможность отмены экулизумаба. *Нефрология* 2022;26(3):19-29. doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-3-19-29

ATYPICAL HEMOLYTIC-UREMIC SYNDROME: EVOLUTION OF TREATMENT AND IMPACT OF CLINICAL AND GENETIC CHARACTERISTICS ON POSSIBILITY OF ECULIZUMAB WITHDRAWAL

Elena I. Prokopenko

Department of transplantology, nephrology and artificial organs, Postgraduate Medical Faculty, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

renalnephron@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7686-9816>

ABSTRACT

Atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) is a rare variant of thrombotic microangiopathy (TMA) associated with uncontrolled activation of alternative complement pathway due to mutations in complement regulatory protein genes or antibodies formation to regulators. Clinical manifestations of aHUS can be triggered by infections, sepsis, pregnancy, autoimmune diseases, organ transplantation, and other complement-activating conditions. Previously, the only treatment option for aHUS was plasma therapy – fresh frozen plasma infusions or plasma exchange, but its effectiveness was insufficient. Currently, targeted treatment available – recombinant monoclonal antibodies against complement C5 protein – eculizumab with high efficiency in achieving aHUS remission, renal function recovery, and preventing TMA at kidney transplantation. For a long time, the question of the optimal duration of treatment and the possibility of eculizumab discontinuing remained unresolved. It was shown that

aHUS relapses developed in 20-35% of patients after discontinuation of complement-blocking therapy. The article presents an overview of a large number of studies of eculizumab treatment outcomes and the possibility of its withdrawal, including a French prospective multicenter study that identified risk factors for aHUS relapse after eculizumab discontinuation: the presence of rare variants of complement genes, female gender, increased soluble C5b-9 plasma level. In patients who did not have rare genetic variants, the risk of relapse was less than 5%. In general, eculizumab discontinuation after achieving complete remission of aHUS and renal function recovery in patients with low risk of recurrence can provide better tolerability of maintenance treatment, and decrease the incidence of infectious complications and the financial burden on the healthcare system.

Keywords: thrombotic microangiopathy, atypical hemolytic uremic syndrome, complement activation, eculizumab, eculizumab withdrawal

For citation: Prokopenko E.I. Atypical hemolytic-uremic syndrome: evolution of treatment and impact of clinical and genetic characteristics on possibility of eculizumab withdrawal. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2022;26(3): 19-29 (In Russ.). doi: 10.24884/1561-6274-2022-26-3-19-29

ВВЕДЕНИЕ

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) представляет собой редкий вариант тромботической микроангиопатии (ТМА), ассоциированный с неконтролируемой активацией альтернативного пути комплемента, приводящей к повреждению эндотелия и образованию тромбов в сосудах микроциркуляторного русла [1–3]. Чрезмерная активация системы комплемента при этом заболевании вызвана мутациями генов, кодирующих регуляторные белки комплемента, или образованием антител к некоторым из них. Развитие аГУС ассоциировано с мутациями с потерей функции генов, кодирующих фактор H (CFH), фактор I (CFI), мембранный кофакторный протеин (MCP), тромбомодулин (THBD), а также с генетическими вариантами с усилением функции третьего компонента комплемента (C3) и фактора В (CFB) – двух основных составляющих C3-конвертазы альтернативного пути активации комплемента [4–8]. Кроме перечисленного выше, патогенетическим фактором аГУС может быть образование аутоантител IgG к CFH, связывающихся с C-терминальным фрагментом CFH и нарушающих его регуляторную функцию [9–11]. Антитела к фактору H являются причиной аГУС в среднем в 10 % всех случаев, хотя распространенность антительного аГУС может сильно колебаться в различных регионах мира: в Европе данный показатель составляет 5–25 %, в Корее – достигает 29 %, а в Индии – 50 % [12–14]. В части случаев причиной выработки анти-CFH-антител является появление гибридных генов между фактором H и связанными с CFH белками (CFHR), реаранжировок или гомозиготных делеций, преимущественно в генах *CFHR1* и *CFHR3* [15, 16]. В последние годы выделяют также «комплемент-независимый» аГУС, связанный с мутациями генов, кодирующих не относящиеся непосредственно к системе комплемента белки, а именно, кобаламин C (cblC), плазминоген (PLG),

инвертированный формин-2 (INF2), диацилглицеролкиназу (DGKE) [17–20]. По понятным причинам комплемент-блокирующая терапия не эффективна или, по крайней мере, менее эффективна при данных формах заболевания по сравнению с аГУС, ассоциированным с мутациями регуляторов комплемента.

Редкие варианты генов, связанные с развитием аГУС, обнаруживаются у 26–61 % пациентов, при этом различия в частоте обусловлены тем, что некоторые генетические исследования включали пациентов с вторичными формами аГУС [8, 21–24]. В настоящее время общепризнано, что обнаружение редких вариантов генов, связанных с нарушением регуляции активности комплемента, не является обязательным для диагностики заболевания в острой его фазе: аГУС остается клиническим диагнозом и диагнозом исключения других форм ТМА [3, 25, 26]. С другой стороны – генетическое тестирование необходимо для подтверждения диагноза в сложных случаях (например при неполной картине ТМА), а также для определения тактики ведения пациентов, особенно при планировании беременности или выполнении трансплантации почки.

Особенности клинического течения атипичного гемолитико-уремического синдрома

В большинстве случаев, примерно у 70 % пациентов, клинической манифестации заболевания способствуют определенные триггеры, которыми могут быть инфекции (в том числе вирусные, кишечные), сепсис, беременность, аутоиммунные заболевания, трансплантация органов и другие комплемент-активирующие состояния [27–32]. Появились свидетельства, что SARS-CoV-2 – этиологический фактор COVID-19 – также может выступать в качестве триггера как первичной манифестации, так и рецидива аГУС [33, 34]. Наличие мощных комплемент-активирующих факторов зачастую затрудняет дифференциальную диагностику аГУС и многообразных вторичных форм

ТМА, что требует всестороннего обследования пациента с подозрением на аГУС.

аГУС – заболевание со склонностью к развитию рецидивов и серьезным прогнозом: ранее, когда в арсенале средств лечения была только плазматерапия, летальность у пациентов с аГУС достигала 25%, а частота наступления терминальной почечной недостаточности (тПН) в течение года – 50% [12]. Болеют аГУС чаще дети и молодые люди, хотя описаны случаи заболевания и в старшей возрастной группе [35, 36]. В настоящее время результаты лечения пациентов с аГУС улучшились, в частности, одно из национальных исследований с включением 118 пациентов показало, что общая частота летальных исходов при аГУС составила 5,4%, а частота почечной смерти – 15% [в данной когорте 72% больных получали лечение свежзамороженной плазмой (СЗП), а 42% – специфическую комплемент-блокирующую терапию экулизумабом] [37]. В группе пациентов из Канады, включенных в глобальный регистр аГУС, 5-летняя почечная выживаемость составила 56% у взрослых и 93% – у детей [38]. Тем не менее, исходы у пациентов, страдающих аГУС, пока далеки от удовлетворительных, особенно в случаях акушерского аГУС, отличающегося наиболее тяжелым течением [39, 40].

При аГУС комплемент-опосредованная ТМА практически у всех пациентов поражает почки, приводя к развитию острого повреждения почек (ОПП) и/или ХБП, однако, нередко развиваются и тяжелые экстраренальные повреждения – центральной нервной системы (ЦНС), сетчатки глаза, легких, желудочно-кишечного тракта, сердца, периферических сосудов с развитием гангрены пальцев кистей и стоп [41–48]. Экстраренальные проявления аГУС наблюдаются у 20–50% пациентов аГУС, при этом, как и поражение почек, они могут возникнуть не только в остром периоде заболевания, но и через многие годы после острого эпизода, что объясняется постоянной дисрегуляцией системы комплемента [42, 49].

Эволюция лечения атипичного гемолитико-уремического синдрома

Ранее единственным вариантом терапии аГУС была плазматерапия – инфузии свежзамороженной плазмы (ИП) или плазмаобмен (ПО), которая начала активно применяться с начала 1990-х годов и позволила снизить летальность пациентов с данным заболеванием. ИП обеспечивают организм нормальными регуляторами комплемента, а ПО удаляет аномальные белки-регуляторы, однако, плазматерапия не обеспечивает адекватного

подавления чрезмерной активации комплемента. У немалой части пациентов развиваются непереносимость плазматерапии или рецидив аГУС при ее отмене [50]. В целом эффективность ИП/ПО в лечении аГУС нельзя было назвать удовлетворительной: пациенты с генетическими вариантами регуляторов комплемента в 70% случаев погибали или достигали тПН во время первого эпизода, или в течение первых трех лет наблюдения [21, 27]. Исходы зависели от генетической предрасположенности – носители мутаций CFH имели наиболее высокий риск развития тХПН и рецидивов после трансплантации почки, а у пациентов с вариантами MCP или у тех, у кого мутации не были обнаружены, прогноз был более благоприятным. Использование других видов терапии – кортикостероидов, антитромбоцитарных препаратов, тромболитиков – не показало значимого улучшения исходов у пациентов с аГУС.

Можно считать, что новая эра в лечении аГУС началась в 2009 г., когда экулизумаб, препарат рекомбинантных гуманизированных моноклональных антител против белка комплемента C5, был впервые и практически одновременно успешно применен у двух пациентов – 37-летней женщины с рецидивом аГУС после повторной трансплантации почки (первый трансплантат был потерян из-за ТМА, резистентной к плазматерапии) и у 18-месячного мальчика с четвертым рецидивом аГУС, получившего 32 сеанса ПО без клинического улучшения [51, 52]. В обоих случаях лечение экулизумабом привело к быстрому развитию ремиссии аГУС, прекращению гемолиза и восстановлению почечной функции. Результаты клинических испытаний фазы 2 показали, что как у взрослых, так и у подростков с аГУС применение экулизумаба приводило к значительному улучшению функции почек, росту количества тромбоцитов, снижению частоты тромботических событий и улучшению качества жизни [53], поэтому в сентябре 2011 г. экулизумаб (препарат «Солирис»®) получил ускоренное одобрение FDA применения при аГУС, а в 2014 году это одобрение было преобразовано в постоянное. В 2013 году препарат был зарегистрирован для лечения пациентов с аГУС в РФ, хотя впервые в нашей стране экулизумаб был применен 10.06.2012 г. в Детской городской клинической больнице святого Владимира (Москва) для лечения пациентки 2 лет с новой мутацией фактора H, имевшей диализ-зависимую почечную недостаточность и кардиомиопатию, несмотря на проводимые сеансы ПО [54]. Результатом таргетной терапии стало полное восстанов-

ление функции сердца и значимое улучшение почечной функции, что позволило прекратить диализ через 10 мес после его начала. В марте 2019 г. в РФ был зарегистрирован первый в мире биоаналог экулизумаба (препарат «Элизария»®) [55, 56], и с апреля 2019 г. началось его широкое применение в клинической практике у пациентов с аГУС [57, 58].

Проспективные исследования, проведенные после регистрации экулизумаба у взрослых пациентов и детей, подтвердили его эффективность: улучшение гематологических параметров, показателей почечной функции, качества жизни, возможность прекращения диализа на фоне лечения и защиту ренального трансплантата от ТМА [59–61]. Было убедительно продемонстрировано, что именно раннее назначение экулизумаба при аГУС приводило к наиболее полному восстановлению функции почек [53, 61]. Однако зависимость пациента от диализа не означает невозможности значимого улучшения почечной функции даже при отсроченном начале лечения экулизумабом. Описаны клинические случаи, когда на фоне комплемент-блокирующего лечения удавалось прекратить диализ у больных после нескольких месяцев и даже лет непрерывной заместительной почечной терапии [54, 62, 63].

Дозирование экулизумаба у педиатрических пациентов с аГУС производится в соответствии с массой тела, а у детей с массой тела более 40 кг и взрослых дозы являются стандартными: в начальной 4-недельной фазе экулизумаб вводят по 900 мг в/в еженедельно, а во время поддерживающей фазы 1200 мг в/в на 5-й неделе и с этого момента и далее по 1200 мг каждые 14 ± 2 дня [64]. Однако у некоторых пациентов клинический эффект стандартных доз по не всегда ясным причинам является недостаточным, и этим больным может потребоваться индивидуализация терапии – увеличение доз или укорочение интервалов между введениями препарата [65, 66].

Лечение аГУС, ассоциированного с антителами к фактору Н, имеет свои особенности, поскольку важной его целью, наряду с достижением ремиссии заболевания, является исчезновение или значимое снижение титра антител к CFH, чего невозможно добиться только с помощью ингибирования комплемента [11]. Поэтому в терапии антительного аГУС важнейшую роль продолжает играть ПО, обеспечивающий удаление циркулирующих антител, а также иммуносупрессивная терапия (кортикостероиды, циклофосфамид, ритуксимаб), подавляющая их выработку [67, 68]. Иммуносупрессия позволяет отменять ПО после

достижения ремиссии и исчезновения или существенного снижения титра антител. Экулизумаб тоже применяется при антительном аГУС, преимущественно при тяжелом течении заболевания с серьезными экстраренальными поражениями, но в сочетании с иммуносупрессивными препаратами [кортикостероидами и/или микофенолата мофетилом (ММФ) и др.] и иногда даже в комбинации с ПО, что значительно увеличивает стоимость лечения, так как при введении плазмы требуется увеличение дозы экулизумаба [68, 69].

Существуют свидетельства эффективности экулизумаба при аГУС, ассоциированном с беременностью, при этом не выявлено отрицательного влияния препарата на здоровье детей, рожденных женщинами, получавшими его в период гестации [39, 40, 70–73]. Терапия экулизумабом при акушерском аГУС, особенно рано начатая (в течение первых 7–14 дней клинической манифестации), позволяет не только спасти пациенткам жизнь, но и восстановить функцию почек [39, 40, 74, 75]. Риск развития тХПН при аГУС, ассоциированном с беременностью, значимо ниже у женщин, получавших комплемент-блокирующую терапию в сравнении с пациентками, которым лечение экулизумабом не проводилось [72].

Особая группа пациентов с аГУС – это больные после трансплантации почки (ТП). Ранее существовало мнение, что ТП противопоказана при аГУС, поскольку потеря ренальных трансплантатов (преимущественно из-за развития рецидива болезни) до введения в практику комплемент-блокирующих препаратов была крайне высока, а проведение плазматерапии значимо не улучшало исходы [76]. Однако в последние годы была разработана стратегия профилактики рецидива аГУС после ТП, основанная на стратификации риска с учетом клинических и генетических особенностей пациента (таблица) [77].

Как показал опыт отдельных центров, анализ данных регистров и мета-анализ 18 исследований и серий случаев в группах среднего и высокого риска возврата аГУС при ТП профилактическое применение экулизумаба ассоциировано со значимым снижением риска рецидивов ТМА и потерь ренального трансплантата (по сравнению с отсутствием профилактики и лечением уже развившегося рецидива) [78–82]. У пациентов с высоким риском рецидива аГУС применение экулизумаба продолжается в течение всего срока функционирования трансплантата, а у больных со средним риском не ранее чем через 12 мес после ТП может быть предпринята попытка

Таблица / Table

Профилактика рецидива аГУС в трансплантате на основе оценки риска [77]
Prophylaxis against aHUS recurrence in allografts based on a risk-assessment strategy [77]

Риск рецидива	Режим терапии
Высокий риск (50–100 %): • предшествующий ранний рецидив • патогенная мутация • мутация с усилением функции	Профилактика экулизумабом: начало в день трансплантации из-за возможности тяжелого рецидива и ограниченной возможности восстановления функции почечного трансплантата по сравнению с нативными почками
Умеренный риск • мутация не обнаружена • изолированная мутация CFI • мутация с неизвестным эффектом • персистирование низких титров антител к CFH	Профилактика экулизумабом или плазмаобменом
Низкий риск (<10 %) • изолированная мутация MCP • длительное отсутствие антител к CFH	Профилактика не требуется

ка контролируемой отмены, но только в отсутствие даже субклинических рецидивов ТМА [83].

Авторы кокрейновского обзора «Вмешательства при атипичном гемолитико-уремическом синдроме» делают вывод, что, несмотря на низкое качество доказательств (а при аГУС вряд ли когда-либо будут проведены рандомизированные контролируемые исследования из-за орфанного характера заболевания и по этическим причинам), лучшие из имеющихся данных свидетельствуют о том, что лечение экулизумабом или равулизумабом эффективно у пациентов с аГУС и, по-видимому, превосходит исторические варианты терапии [84]. Следует отметить, что согласно отечественным рекомендациям «Атипичный гемолитико-уремический синдром у взрослых», у пациентов с предполагаемым диагнозом аГУС или рецидивом ТМА предлагается проводить плазматерапию в режиме ПО или трансфузий свежезамороженной плазмы в ожидании результатов обследования на STEC- ГУС и определения ADAMTS13 (Ассоциация нефрологов: [сайт]. URL: <https://rusnephrology.org>). Таким образом, на начальном этапе диагностики и неотложного лечения плазматерапия сохраняет свою значимость, однако, в дальнейшем, при подтверждении комплемент-опосредованного характера ТМА, лечение экулизумабом выходит на первый план.

Возможность и условия отмены терапии экулизумабом

Одним из самых сложных и дискуссионных вопросов, касающихся лечения аГУС, является вопрос о продолжительности комплемент-блокирующей терапии и возможности ее прекращения. Поначалу предполагалось, что всем пациентам с аГУС после достижения ремиссии ТМА необходимо пожизненное применение экулизумаба с целью предотвращения угрожающих жизни рецидивов, однако, накапливающийся

клинический опыт и проведенные исследования показали, что возможен дифференцированный подход к определению длительности комплемент-блокирующей терапии. Попытки отмены экулизумаба, а также увеличения интервалов между введениями предпринимаются с целью как снизить стоимость дорогостоящего лечения, так и освободить пациентов от частых инфузий и уменьшить риск аллергических реакций [3, 68, 85]. Не следует также забывать, что длительная блокада комплемента повышает риск инфекций, вызванных инкапсулированными микроорганизмами, прежде всего – менингококком. Это обуславливает необходимость обязательной вакцинации против менингококка и ревакцинации при продолжительном лечении экулизумабом, а иногда – профилактического применения антибиотиков. Случаи менингококковой инфекции, хотя и редкие, описаны у пациентов с аГУС, получающих экулизумаб [86, 87].

В международных рекомендациях по лечению детей с аГУС подчеркивается, что увеличение интервала между дозами (или уменьшение дозы) следует рассматривать только у пациентов, которые поддерживают активность комплемента CH50<10%, несмотря на более длительные интервалы или более низкие дозы [68]. В обычной клинической практике увеличение времени между введениями препарата или уменьшение его дозы без мониторинга активности комплемента, скорее всего, спровоцирует появление периодов неадекватной блокады комплемента и повышение риска рецидива ТМА. Более рациональным подходом является либо продолжение лечения пациента по обычной схеме, либо полное прекращение терапии, если клиницисты считают это возможным [68].

Опубликованы десятки описаний клинических случаев и несколько серий наблюдений, показавших, что у значительной части пациентов с аГУС и отменой экулизумаба после достижения ремис-

сии ТМА дальнейшее клиническое течение было благополучным, однако, в 20–35% случаев развивались рецидивы аГУС. Так, среди 52 пациентов (описанных до 2015 г.), которым экулизумаб был отменен после неоднократных введений, у 16 (31%) после отмены препарата в разные сроки манифестировала ТМА [88]. В серии случаев М. Масиа и соавт. описаны 6 пациентов (у двух из них мутаций не выявлено, у одного – была мутация С3, у остальных – мутация МСР), которым экулизумаб был отменен по причине клинического улучшения или требованию самих пациентов, при этом рецидив аГУС развился в 4 случаях из 6 (67%) в интервале от 2 до 12 мес после отмены, что потребовало срочного возобновления лечения экулизумабом [88]. G. Ardisino и соавт. сообщили о десяти, а позже – еще о шести случаях отмены экулизумаба: в период наблюдения от 4 дней до 40 мес 5 из 16 пациентов (31%) продемонстрировали рецидив ТМА [89, 90]. Всем пяти пациентам комплемент-блокирующая терапия была срочно возобновлена, и почечная функция восстановилась до исходного уровня. Опыт британских специалистов показал, что рецидив аГУС после отмены экулизумаба произошел у 3 из 14 (21%) пациентов, при этом у 2 пациентов наблюдались экстраренальные поражения; всем пациентам снова начали лечение [91]. Еще до появления результатов проспективных исследований, в которых изучалась возможность прекращения комплемент-блокирующей терапии, эксперты полагали, что отмену экулизумаба можно рассматривать у отдельных пациентов, продолжавших лечение не менее 6–12 мес, при нормальной почечной функции (или стабильной остаточной функции почек) по крайней мере в течение 3 мес, исключая детей до 3-летнего возраста и реципиентов почечного трансплантата [68, 77, 92]. Важно, что отсутствие немедленного улучшения почечной функции не следует использовать в качестве основания для отмены терапии, поскольку длительное наблюдение за пациентами, участвовавшими в регистрационном исследовании, показало постоянное нарастание расчетной СКФ без достижения плато в течение 2 лет лечения экулизумабом [61].

Ограниченность данных о долгосрочных исходах у пациентов с аГУС на экулизумабе послужила стимулом для проведения продолжительного проспективного обсервационного многоцентрового исследования, в которое были включены 93 пациента (39 детей/подростков и 54 взрослых), начавших лечение экулизумабом в рамках пяти первичных клинических исследований [93]. Из

93 пациентов 51 (55%) оставались на терапии экулизумабом, а у 42 (45%) – препарат был отменен. Однако у 21 (50%) из этих 42 больных лечение экулизумабом было инициировано повторно, при этом причинами повторного назначения препарата в 11 случаях (52%) были рецидив ТМА или ухудшение почечной функции, в 5 (24%) – подготовка к трансплантации, в остальных 5 (24%) случаях – другие причины, в том числе административные. Все рецидивы ТМА были диагностированы в первые 30 мес после отмены комплемент-блокирующей терапии. Продолжительность лечения экулизумабом до первой отмены составила 19,6 (0,2, 86,9) мес, а время до повторного назначения – 4,7 (0,7, 69,3) мес. У пациентов, продолжавших терапию экулизумабом, после первичного быстрого улучшения почечная функция оставалась стабильной до 6 лет наблюдения, в то время как после отмены препарата наблюдалась тенденция к снижению СКФ. Результаты исследования также показали, что частота развития ТМА после отмены экулизумаба была выше у пациентов, которым аГУС был диагностирован в возрасте моложе 18 лет, с выявленными генетическими/аутоиммунными аномалиями комплемента, множественными эпизодами ТМА до начала комплемент-блокирующей терапии. Авторы делают вывод, что прекращение лечения экулизумабом может осуществляться при условии тщательного мониторинга у отдельных больных с учетом предпочтений пациента, нормализации функции органов и описанных выше факторов риска рецидива [93].

При аГУС, ассоциированном с антителами к фактору H, в случае тяжелого течения может применяться экулизумаб. Информации о возможности и сроках отмены экулизумаба при антительном аГУС пока мало, однако, появились первые описания клинических случаев с успешной отменой экулизумаба на фоне иммуносупрессивной терапии и устойчивого снижения уровня антител. В одном наблюдении у 6-летней девочки с антительным аГУС экулизумаб был отменен через 8,3 мес после начала терапии (после отмены был продолжен прием кортикостероидов и ММФ), в другом – у 6-летнего мальчика блокада комплемента была прекращена через 14 мес в связи с менингококцемией, и последующее назначение преднизолона и ММФ позволило предотвратить рецидивы [94, 95].

Представляется интересным и клинически важным, что частота рецидивов аГУС зависит от причины прекращения терапии – плановой отмены в соответствии с клиническим протоколом

или завершения лечения из-за некомплаентности пациента. S. Chaturvedi et al. показали, что частота рецидивов аГУС после отмены экулизумаба составила 2 из 18 (11,1 %) среди пациентов, прекративших терапию по рекомендации и под контролем врача, и 3 из 7 (42,8 %) – среди больных, которым терапия была вынужденно прекращена из-за неприверженности пациентов к лечению. Неприверженность к терапии в данном исследовании была значимо ассоциирована с рецидивом ТМА после окончания терапии: отношение шансов (ОШ) 8,25; 95 % ДИ 1,02–66,19; $p = 0,047$ [96].

У пациенток с акушерским аГУС оптимальная продолжительность терапии экулизумабом пока остается неясной, и клинические решения, как отмечается в отчете международной рабочей группы по аГУС, должны быть индивидуализированы [97]. Наличие патогенных вариантов генов комплемента является фактором риска рецидива ТМА после отмены анти-С5-терапии, в том числе – при акушерском аГУС [74, 98].

Совсем недавно были опубликованы результаты французского национального открытого многоцентрового исследования четвертой фазы, посвященного результатам отмены экулизумаба и включавшего 55 пациентов с аГУС, в том числе – 19 детей, средняя продолжительность лечения которых составила 16,5 мес [99]. У 51 % больных с аГУС, вошедших в исследование, имелись редкие варианты генов комплемента, преимущественно *МСР* (22 %), *CFH* (11 %) и *CFI* (10 %). В исследование включались пациенты, у которых аГУС был диагностирован после исключения вторичных ТМА, с продолжительностью терапии экулизумабом не менее 6 мес (3 мес для пациентов с изолированной мутацией *МСР*) и полной ремиссией аГУС на момент отмены экулизумаба с СКФ > 60 мл/мин/1,73 м² и отношением белок/креатинин мочи $< 0,05$ г/ммоль либо со стабильной почечной функцией в течение 6 мес и более. В процессе наблюдения у 13 (23,6 %) пациентов (6 детей и 7 взрослых) развился рецидив ТМА, всего было 14 рецидивов. В однофакторном анализе у пациентов с рецидивом аГУС после прекращения медикаментозной блокады комплемента по сравнению с больными, имевшими стойкую ремиссию, более высокой была доля женщин (69 % против 36 %; $p=0,03$), чаще встречались рецидивы аГУС в анамнезе (38 % против 7 %; $p=0,01$) и варианты генов комплемента (92 % против 25 %; $p=0,0009$), а также был выше уровень растворимого мембраноатакующего комплекса sC5b-9 в момент включения в исследование (92 % против

55 %; $p=0,02$). Из 13 пациентов, продемонстрировавших рецидивы, у 12 имелись мутации генов комплемента, а у единственного пациента с рецидивом, не имевшего мутаций, при дополнительном обследовании был обнаружен ранее не диагностированный наследственный дефицит металлопротеазы ADAMTS13. Многофакторный анализ показал, что наличие редких генетических вариантов комплемента было связано со статистически значимым повышением риска рецидива аГУС: ОШ составило 16,20 [1,78;147,73], $p=0,0135$. Во втором варианте многофакторного анализа, не включавшем генетические данные, уровень sC5b-9 ≥ 300 нг/мл на момент отмены терапии был независимо ассоциирован с рецидивом – ОШ 20,96 [1,76;250,12], $p=0,0162$ [99]. Из 13 пациентов с рецидивами аГУС, которым была повторно начата терапия экулизумабом в течение 7 дней с момента появления симптомов рецидива, у 11 – удалось восстановить почечную функцию до исходного уровня, а у 2 – наблюдалось прогрессирование ХБП. Итак, авторы считают, что отмена экулизумаба осуществима у пациентов, не являющихся носителями вариантов генов комплемента, поскольку риск рецидива аГУС после отмены специфического лечения в данной группе составляет менее 5 % (для пациентов, имеющих генетические варианты, – около 50 %). При обсуждении возможности отмены экулизумаба следует учитывать и клинические факторы: женский пол, повышенный уровень sC5b-9, предшествующие рецидивы аГУС, а также тяжесть ХБП, развившейся в исходе острого эпизода аГУС. У пациентов с выраженным необратимым снижением СКФ даже быстрое возобновление терапии экулизумабом при рецидиве аГУС не всегда может предотвратить прогрессирование почечной недостаточности. Отменяя экулизумаб, надо тщательно наблюдать за пациентом и иметь возможность быстро осуществить возврат к лечению при возникновении рецидива. Следует помнить, что первым симптомом рецидива аГУС после отмены комплемент-блокирующей терапии может быть персистирующая изолированная протеинурия. Именно такое течение рецидива способствовало запоздалому повторному назначению экулизумаба и неполному восстановлению почечной функции у одного из пациентов, участвующих в вышеупомянутом исследовании. Конечно, долгосрочные эффекты отмены еще предстоит оценить, ведь наблюдение за пациентами в исследовании F. Fakhouri et al. продолжалось не более 18 мес, а рецидив аГУС может произойти позже. На наш взгляд, крайне осторож-

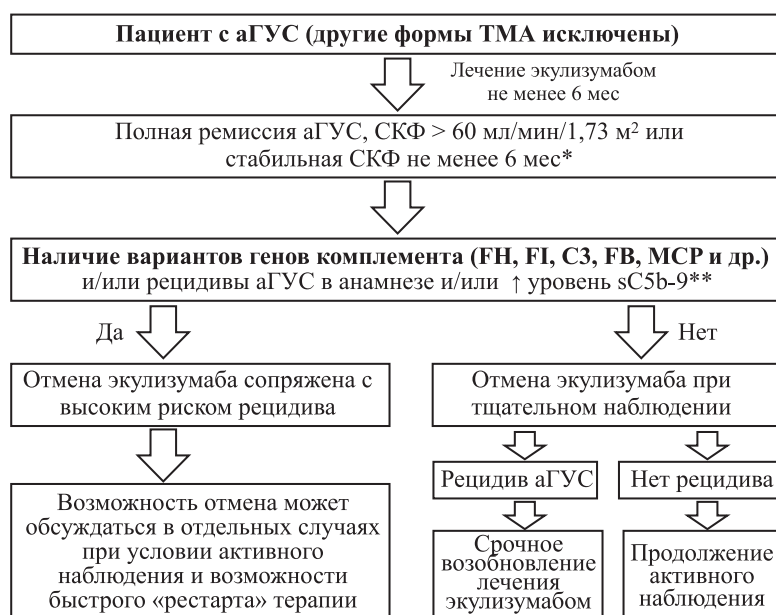


Рисунок 1. Возможный алгоритм принятия решения об отмене экулизумаба у пациентов с полной ремиссией атипичного гемолитико-уремического синдрома.

* У пациентов с выраженным снижением почечной функции (ХБП С3б–4) даже при стабильной СКФ к отмене экулизумаба следует относиться с осторожностью. ** В исследовании F. Fakhouri et al. [99] повышение в плазме уровня растворимого мембраноатакующего комплекса C5b-9 до 300 нг/мл и выше повышало риск рецидива аГУС после отмены экулизумаба в 21 раз, однако, использование данного биомаркера требует дальнейших исследований.

Figure 1. Potential decision algorithm for eculizumab withdrawal in patients with complete remission of atypical hemolytic uremic syndrome.

*In patients with advanced CKD (G3b–4), even with stable GFR, discontinuation of eculizumab should be considered with caution. ** In study by F. Fakhouri et al. [99] plasma soluble C5b-9 $\geq$ 300 ng/ml was associated with a 21-fold increased risk of aHUS relapse after eculizumab discontinuation, but the use of this biomarker requires further research.

но необходимо относиться к отмене экулизумаба у пациентов с трансплантированной почкой, поскольку комплемент-активирующие состояния (прежде всего, инфекции) весьма часто осложняют течение раннего и позднего послеоперационного периода, а сам трансплантат более чувствителен к повреждающему действию комплемента по сравнению с нативными почками. Не ясно возможное влияние субклинической активации комплемента (без явного рецидива ТМА) после отмены экулизумаба на риск поздних сердечно-сосудистых событий (инсульта, инфаркта миокарда, хронической сердечной недостаточности и др.); такие исследования, по-видимому, будут проведены в будущем. Тем не менее, несмотря на определенные ограничения, исследование отмены экулизумаба обеспечило клиницистов ценной информацией для выбора тактики ведения пациентов с аГУС [99].

Основываясь на результатах исследования F. Fakhouri et al., можно предложить следующий алгоритм принятия решений об отмене экулизумаба у пациентов с аГУС (рисунок).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в настоящее время наилучшие результаты лечения пациентов с аГУС (комплемент-опосредованной ТМА) достигаются с помощью комплемент-блокирующей терапии – экулизумаба. Часть пациентов с высоким риском рецидивов могут нуждаться в длительной и даже пожизненной терапии, однако, отмена экулизумаба после достижения полной ремиссии аГУС в ряде случаев возможна. Одним из главных факторов, влияющих на безопасность прекращения медикаментозной блокады комплемента, является генетический профиль пациента: при отсутствии редких вариантов генов комплемента риск рецидива невысок, и отмена терапии может быть осуществлена при условии тщательного наблюдения за больным и возможности быстрого возобновления лечения экулизумабом, если рецидив все же разовьется. При принятии решения об отмене препарата следует учитывать и некоторые клиничко-демографические факторы, повышающие риск рецидива аГУС и/или быстрой необратимой утраты почечной функции в случае рецидива: детский возраст

пациента (до трех лет), женский пол, рецидивы ТМА в анамнезе, сохраняющееся после достижения ремиссии выраженное снижение почечной функции, наличие трансплантированной почки и, возможно, сохранение повышенного уровня биомаркеров продолжающей активации комплемента (например повышение уровня в плазме растворимого мембраноатакующего комплекса), несмотря на клиническую ремиссию. В целом отмена экулизумаба после достижения полной ремиссии аГУС и восстановления функции почек при низком риске рецидива может обеспечить лучшую переносимость поддерживающего лечения, уменьшение риска инфекционных осложнений и существенное снижение финансовой нагрузки на систему здравоохранения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Fakhouri F, Zuber J, Frémeaux-Bacchi V, Loirat C. Haemolytic uraemic syndrome. *Lancet* 2017;38:817–824. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30062-4

2. Bezdička M, Pavlíček P, Bláhová K et al. Various phenotypes of disease associated with mutated DGKE gene. *Eur J Med Genet* 2020;63(8):103953. doi: 10.1016/j.ejmg.2020.103953
3. 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
4. Warwicker P, Donne RL, Goodship JA et al. Familial relapsing haemolytic uraemic syndrome and complement factor H deficiency. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14(5):1229–1233. doi: 10.1093/ndt/14.5.1229
5. Fremaux-Bacchi V, Kemp EJ, Goodship JA et al. The development of atypical haemolytic-uraemic syndrome is influenced by susceptibility factors in factor H and membrane cofactor protein: evidence from two independent cohorts. *J Med Genet* 2005;42(11):852–856. doi: 10.1136/jmg.2005.030783
6. Goicoechea de Jorge E, Harris CL, Esparza-Gordillo J et al. Gain-of-function mutations in complement factor B are associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104(1):240–245. doi: 10.1073/pnas.0603420103
7. Fremaux-Bacchi V, Miller EC, Liszewski MK et al. Mutations in complement C3 predispose to development of atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2008;112(13):4948–4952. doi: 10.1182/blood-2008-01-133702
8. Osborne AJ, Breno M, Borsa NG et al. Statistical validation of rare complement variants provides insights into the molecular basis of atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy. *J Immunol* 2018;200(7):2464–2478. doi: 10.4049/jimmunol.1701695
9. Strobel S, Hoyer PF, Mache CJ Functional analyses indicate a pathogenic role of factor H autoantibodies in atypical haemolytic uraemic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:136–144. doi: 10.1093/ndt/gfp388
10. Kim JJ, McCulloch M, Marks SD et al. The clinical spectrum of hemolytic uremic syndrome secondary to complement factor H autoantibodies. *Clin Nephrol* 2015;83:49–56. doi:10.5414/CN107777
11. Iorember F, Nayak A. Deficiency of CFHR plasma proteins and autoantibody positive hemolytic uremic syndrome: treatment rationale, outcomes, and monitoring. *Pediatr Nephrol* 2021;36(6):1365–1375. doi: 10.1007/s00467-020-04652-x
12. Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009 22;361(17):1676–1687. doi: 10.1056/NEJMra0902814
13. Sinha A, Gulati A, Saini S et al. Prompt plasma exchanges and immunosuppressive treatment improves the outcomes of anti-factor H autoantibody-associated hemolytic uremic syndrome in children. *Kidney Int* 2014;85(5):1151–1160. doi: 10.1038/ki.2013.373
14. Brocklebank V, Johnson S, Sheerin Th P et al. Factor H autoantibody is associated with atypical hemolytic uremic syndrome in children in the United Kingdom and Ireland. *Kidney Int* 2017;92(5):1261–1271. doi: 10.1016/j.kint.2017.04.028
15. Zipfel PF, Mache C, Muller D et al. European DEAP-HUS Study Group. DEAP-HUS: deficiency of CFHR plasma proteins and autoantibody-positive form of hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 2009–2019. doi: 10.1007/s00467-010-1446-9
16. Jiang H, Fan MN, Yang M et al. Association among complement factor H autoantibodies, deletions of CFHR, and the risk of atypical hemolytic uremic syndrome. *Int J Environ Res Public Health* 2016; 13(12):1209–1221. doi: 10.3390/ijerph13121209
17. Carrillo-Carrasco N, Venditti CP. Combined methylmalonic acidemia and homocystinuria, cblC type. II. Complications, pathophysiology, and outcomes. *J Inher Metab Dis* 2012; 35: 103–114. doi: 10.1007/s10545-011-9365-x
18. Lemaire M, Frémeaux-Bacchi V, Schaefer F et al. Recessive mutations in DGKE cause atypical hemolytic-uremic syndrome. *Nat Genet* 2013; 45: 531–536. doi: 10.1038/ng.2590
19. Challis RC, Ring T, Xu Y et al. Thrombotic microangiopathy in inverted formin 2-mediated renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28:1084–1091. doi: 10.1681/ASN.2015101189
20. Lemaire M, Noone D, Lapeyraque A-L et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2021;16(6):942–956. doi: 10.2215/CJN.11830720
21. 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(4):554–562. doi: 10.2215/CJN.04760512
22. Bu F, Borsa NG, Jones MB et al. High-throughput genetic testing for thrombotic microangiopathies and C3 glomerulopathies. *J Am Soc Nephrol* 2016;27(4):1245–1253. doi: 10.1681/ASN.2015040385
23. Bu F, Zhang Yu, Wang K et al. Genetic analysis of 400 patients refines understanding and implicates a new gene in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2018;29(12):2809–2819. doi: 10.1681/ASN.2018070759
24. El Karoui K, Boudhabhay I, Petitprezet F et al. Impact of hypertensive emergency and complement rare variants on presentation and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome. *Haematologica* 2019;104(12):2501–2511. doi: 10.3324/haematol.2019.216903
25. Campistol JM, Arias M, Ariceta G et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrologia* 2015;35(5):421–447. doi: 10.1016/j.nefro.2015.07.005
26. Karpman D, Loos S, Tati R, Arvidsson I. Haemolytic uraemic syndrome. *J Intern Med* 2017;281(2):123–148. doi: 10.1111/joim.12546
27. 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(10):1844–1859. doi: 10.2215/CJN.02210310
28. van Hoeve K, Vandermeulen C, Van Ranst M et al. Occurrence of atypical HUS associated with influenza B. *Eur J Pediatr* 2017;176(4):449–454. doi: 10.1007/s00431-017-2856-5
29. Togarsimalemath SK, Si-Mohammed A, Puraswani M et al. Gastrointestinal pathogens in anti-FH antibody positive and negative Hemolytic Uremic Syndrome. *Pediatr Res* 2018;84(1):118–124. doi: 10.1038/s41390-018-0009-9
30. Abe T, Sasaki A, Ueda T et al. Complement-mediated thrombotic microangiopathy secondary to sepsis-induced disseminated intravascular coagulation successfully treated with eculizumab: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(6):e6056. doi: 10.1097/MD.00000000000006056
31. So S, Fischer E, Gangadharan Komala M, Bose B. Postpartum atypical hemolytic uremic syndrome: Evaluating thrombotic microangiopathy in the pregnant woman. *Obstet Med* 2021;14(2):105–108. doi: 10.1177/1753495X20926043
32. Portoles J, Huerta A, Arjona E et al. Characteristics, management and outcomes of atypical haemolytic uraemic syndrome in kidney transplant patients: a retrospective national study. *Clin Kidney J* 2020 13;14(4):1173–1180. doi: 10.1093/ckj/sfaa096
33. Mir TH. Thrombotic microangiopathy (aHUS/iTTP) reported so far in Covid-19 patients: The virus alone or an omnium gatherum of mechanisms and etiologies? *Crit Rev Oncol Hematol* 2021;162:103347. doi: 10.1016/j.critrevonc.2021.103347
34. Ville S, Le Bot S, Chapelet-Debout A et al. Atypical HUS relapse triggered by COVID-19. *Kidney Int* 2021;99(1):267–268. doi: 10.1016/j.kint.2020.10.030
35. Ikushima E, Hisahara M, Nishijima T et al. Atypical Hemolytic Uremic Syndrome following Acute Type A Aortic Dissection. *Case Rep Hematol* 2020 Mar 3;2020:2467953. doi: 10.1155/2020/2467953. eCollection 2020
36. Hanna RM, Hasnain H, Abdelnour L et al. Atypical hemolytic uremic syndrome in a patient with protein-losing enteropathy. *J Int Med Res* 2019;47(8):4027–4032. doi: 10.1177/0300060519864808
37. Fujisawa M, Kato H, Yoshida Y et al. Clinical characteristics and genetic backgrounds of Japanese patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Clin Exp Nephrol* 2018; 22(5):1088–1099. doi: 10.1007/s10157-018-1549-3
38. Lapeyraque AL, Bitzan M, Al-Dakkak I et al. Clinical characteristics and outcome of canadian patients diagnosed with atypical hemolytic uremic syndrome. *Can J Kidney Health Dis* 2020; 7:2054358119897229. doi: 10.1177/2054358119897229
39. Gupta M, Govindappagari S, Burwick RM. Pregnancy-associated atypical hemolytic uremic syndrome: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2020;135(1):46–58. doi: 10.1097/AOG.0000000000003554

40. Коротчаева ЮВ, Козловская НЛ, Демьянова КА. Анализ течения и исходов острого повреждения почек при акушерском атипичном гемолитико-уремическом синдроме. *Нефрология* 2019; 23(приложение 1): 49. doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-5-44-54
- Korotchaeva YV, Kozlovskaya NL, Demyanova KA. Analysis of the course and outcomes of acute kidney injury in obstetric atypical hemolytic-uremic syndrome. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2019; 23 (supplement 1): 49 (In Russ.). doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-5-44-54
41. Yüksel S, Gönül İ, Canpolat N et al. Renal biopsy prognostic findings in children with atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Dev Pathol* 2020;23(5):362–371. doi: 10.1177/1093526620925947
42. Hofer J, Rosales A, Fischer C, Giner T. Extra-renal manifestations of complement-mediated thrombotic microangiopathies. *Front Pediatr* 2014 8;2:97. doi: 10.3389/fped.2014.00097
43. Formeck C, Swiatecka-Urban A. Extra-renal manifestations of atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2019;34(8):1337–1348. doi: 10.1007/s00467-018-4039-7
44. Chan S, Weinstein AR. Seizure as the Presenting Symptom for Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *J Emerg Med* 2019;56(4):441–443. doi: 10.1016/j.jemermed.2018.12.034
45. González DP, Iglicki M, Svetitsky S et al. Occlusive retinal vasculopathy with macular branch retinal artery occlusion as a leading sign of atypical hemolytic uremic syndrome – a case report. *BMC Ophthalmol* 2021;21(1):65. doi: 10.1186/s12886-021-01820-x
46. Kichloo A, Chugh SS, Gupta S et al. Atypical hemolytic uremic syndrome presenting as acute heart failure-a rare presentation: diagnosis supported by skin biopsy. *J Investig Med High Impact Case Rep* 2019;7:2324709619842905. doi: 10.1177/2324709619842905
47. Al-Ahmad M, Kharita L, Wannous H. Atypical hemolytic uremic syndrome with peripheral gangrene and homocysteinemia in a child. *Oxf Med Case Reports* 2020;2020(7):omaa048. doi: 10.1093/omcr/omaa048
48. Al-Shyoukh A, Younis M, Abughanimeh O et al. An unusual case of diffuse alveolar hemorrhage as a clinical manifestation of atypical hemolytic uremic syndrome: a case report. *Cureus* 2019;11(7):e5059. doi: 10.7759/cureus.5059
49. Fidan K, Gökner N, Gülhan B et al. Extra-renal manifestations of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2018;33(8):1395–1403. doi: 10.1007/s00467-018-3933-3
50. Noris M, Remuzzi G. Hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(4):1035–1050. doi: 10.1681/ASN.2004100861
51. Nürnberger J, Philipp T, Witzke O et al. Eculizumab for atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009;360(5):542–544. doi: 10.1056/NEJMc0808527
52. Gruppo RA, Rother RP. Eculizumab for congenital atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009;360(5):544–546. doi: 10.1056/NEJMc0809959
53. Legendre CM, Licht C, Muus P et al. Terminal Complement Inhibitor Eculizumab in Atypical Hemolytic–Uremic Syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368:2169–2181. doi: 10.1056/NEJMoa1208981
54. Emirova Kh, 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:bcr2015213928. doi: 10.1136/bcr-2015-213928
55. 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
56. Птушкин ВВ, Кулагин АД, Лукина ЕА и др. Результаты открытого многоцентрового клинического исследования Ib фазы по оценке безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики первого биоаналога экулизумаба у нелеченых пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией в фазе индукции терапии. *Тер Арх* 2020; 92(7): 77–84. doi: 10.26442/00403660.2020.07.000818
- Ptushkin VV, Kulagin AD, Lukina EA et al. Results of phase Ib open multicenter clinical trial of the safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of first biosimilar of eculizumab in untreated patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria during induction of therapy. *Ter Arkh* 2020;92(7):77–84 (In Russ.). doi: 10.26442/00403660.2020.07.000818
57. Эмирова ХМ, Орлова ОМ, Музуров АЛ и др. Опыт применения Элизарии® при атипичном гемолитико-уремическом синдроме. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2019; 98(5):225–229. doi: 10.24110/0031-403X-2019-98-5-225-229
- Emirova Kh M, Orlova OM, Muzurov AL et al. The experience of using Elizaria® for atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatriya – Zhurnal im G.N. Speranskogo* 2019; 98(5):225–229 (In Russ.). doi: 10.24110/0031-403X-2019-98-5-225-229
58. Lavrishcheva IV, Jakovenko AA, Kudlay DA. A case report of atypical hemolytic-uremic syndrome treatment with the first Russian eculizumab in adult patient. *Urol Nephrol Open Access J* 2020;8(2):37–40. doi: 10.15406/unoaj.2020.08.00272
59. 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
60. Greenbaum LA, Fila M, Ardisino G et al. Eculizumab is a safe and effective treatment in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int* 2016 Mar;89(3):701–711. doi: 10.1016/j.kint.2015.11.026
61. 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(5):1061–1073. doi: 10.1038/ki.2014.423
62. Valente RA, Rodríguez GE, Marcote YG et al. Discontinuation of peritoneal dialysis after late initiation of eculizumab in a case of familial atypical hemolytic-uremic syndrome: a case report. *Case Rep Nephrol Dial* 2017;7(1):18–25. doi: 10.1159/000457950
63. Popova VO, Galkina EV, Telegina TA et al. partial recovery of kidney function in a case of delayed use of eculizumab in a patient with atypical hemolytic-uremic syndrome. *Nephrology and Dialysis* 2021; 23(3): 425–433. doi: 10.28996/2618-9801-2021-3-425-433
64. Alexion Pharmaceuticals Inc. Soliris (eculizumab) summary of product characteristics. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000791/WC500054208.pdf
65. García Monteavaro C, Peralta Roselló C, Quiroga B et al. Adjustment of eculizumab dosage pattern in patients with atypical hemolytic uremic syndrome with suboptimal response to standard treatment pattern. *Case Rep Nephrol* 2016;2016:7471082. doi: 10.1155/2016/7471082
66. Teoh CW, Gorman KM, Lynch B et al. Clinical relapses of atypical HUS on eculizumab: clinical gap for monitoring and individualized therapy. *Case Rep Nephrol* 2018;2018:2781789. doi: 10.1155/2018/2781789
67. Deville C, Garrouste C, Coppo P et al. Efficacy of rituximab and plasmapheresis in an adult patient with antifactor H autoantibody-associated hemolytic uremic syndrome: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(39):e5007. doi: 10.1097/MD.00000000000005007
68. 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(1):15–39. doi: 10.1007/s00467-015-3076-8
69. Saida K, Ito S. Successful therapy switch from eculizumab to mycophenolate mofetil in a girl with DEAP-HUS. *Pediatr Nephrol* 2017;32(10):1997–1998. doi: 10.1007/s00467-017-3738-9
70. Ulitkina ON, Filippovskaya ZhS, Prokopenko EI et al. Successful treatment for atypical hemolytic-uremic syndrome in a puerpera. *General Reanimatology* 2015; 11(6): 61–68. doi: 10.15360/1813-9779-2015-6-61-68
71. Stefanovic V. The extended use of eculizumab in pregnancy and complement activation-associated diseases affecting maternal, fetal and neonatal kidneys-the future is now? *J Clin Med* 2019;8(3):407. doi: 10.3390/jcm8030407
72. Fakhouri F, Scully M, Ardisino G et al. Pregnancy-triggered atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS): a Global aHUS Registry analysis. *J Nephrol* 2021;34(5):1581–1590. doi: 10.1007/s40620-021-01025-x
73. Andries G, Karass M, Yandrapalli S et al. Atypical hemo-

lytic uremic syndrome in first trimester pregnancy successfully treated with eculizumab. *Exp Hematol Oncol* 2017;6:4. doi: 10.1186/s40164-017-0064-7

74. Huerta A, Arjona E, Portoles J et al. A retrospective study of pregnancy-associated atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int* 2018;93(2):450–459. doi: 10.1016/j.kint.2017.06.022

75. Shanmugalingam R, Hsu D, Makris A. Pregnancy-induced atypical haemolytic uremic syndrome: A new era with eculizumab. *Obstet Med* 2018;11(1):28–31. doi: 10.1177/1753495X17704563

76. Le Quintrec M, Zuber J, Moulin B et al. Complement genes strongly predict recurrence and graft outcome in adult renal transplant recipients with atypical hemolytic and uremic syndrome. *Am J Transplant* 2013;13(3):663–675. doi: 10.1111/ajt.12077

77. 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(3):539–551. doi: 10.1016/j.kint.2016.10.005

78. Kant S, Bhalla A, Alasfar S, Alachkar N. Ten-year outcome of Eculizumab in kidney transplant recipients with atypical hemolytic uremic syndrome – a single center experience. *BMC Nephrol* 2020;21(1):189. doi: 10.1186/s12882-020-01847-0

79. Siedlecki AM, Isbel N, Walle JV et al. Eculizumab use for kidney transplantation in patients with a diagnosis of atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int Rep* 2018;4(3):434–446. doi: 10.1016/j.ekir.2018.11.010

80. Plasse RA, Olson SW, Yuan CM et al. Prophylactic or early use of eculizumab and graft survival in kidney transplant recipients with atypical hemolytic uremic syndrome in the United States: research letter. *Can J Kidney Health Dis* 2021 Mar 31;8:20543581211003763. doi: 10.1177/20543581211003763. eCollection 2021

81. Zuber J, Frimat M, Caillard S et al. Use of highly individualized complement blockade has revolutionized clinical outcomes after kidney transplantation and renal epidemiology of atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2019;30(12):2449–2463. doi: 10.1681/ASN.2019040331

82. Gonzalez Suarez ML, Thongprayoon C, Mao MA et al. Outcomes of kidney transplant patients with atypical hemolytic uremic syndrome treated with eculizumab: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med* 2019;8(7):919. doi: 10.3390/jcm8070919

83. Каабак ММ, Молчанова ЕА, Нестеренко ИВ и др. Резолюция междисциплинарного совета экспертов. Трансплантация почки у пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом: клинические и организационно-методические аспекты ведения пациентов. *Клиническая нефрология* 2018;3:8–14. doi: 10.18565/nephrology.2018.3.08-14

84. Kaabak MM, Molchanova EA, Nesterenko IV et al. Interdisciplinary expert council resolution. Kidney transplantation in patients with atypical hemolytic-uremic syndrome: clinical and organizational-methodical aspects of patient management. *Clinical Nephrology* 2018;3: 8–14 (In Russ.). doi: 10.18565/nephrology.2018.3.08-14

85. Pugh D, O'Sullivan ED, Duthie FAI et al. Interventions for atypical haemolytic uraemic syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021, Issue 3. Art. No.: CD012862. doi: 10.1002/14651858.CD012862.pub2

86. Davin JC, van de Kar NC. Advances and challenges in the management of complement-mediated thrombotic microangiopathies. *Ther Adv Hematol* 2015; 6: 171–185. doi: 10.1177/2040620715577613

87. Struijk GH, Bouts AH, Rijkers GT et al. Meningococcal sepsis complicating eculizumab treatment despite prior vaccination. *Am J Transplant* 2013;13(3):819–820. doi: 10.1111/ajt.12032

88. Jentzsch M, Schwind S, Vucinic V et al. Meningococcal sepsis without cerebrospinal fluid abnormalities under treatment with eculizumab. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2020;115(4): 340–342. doi: 10.1007/s00063-019-0552-0

89. Macia M, de Alvaro Moreno F, Dutt T et al. Current evidence on the discontinuation of eculizumab in patients with atypical haemolytic uraemic syndrome. *Clin Kidney J* 2017;10(3):310–319. doi: 10.1093/ckj/sfw115

90. Ardisino G, Testa S, Possenti I et al. Discontinuation of eculizumab maintenance treatment for atypical hemolytic uremic

syndrome: a report of 10 cases. *Am J Kidney Dis* 2014; 64:633–637. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.01.434

91. Ardisino G, Possenti I, Tel F et al. Discontinuation of eculizumab treatment in atypical hemolytic uremic syndrome: an update. *Am J Kidney Dis* 2015; 66: 172–173. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.04.010

92. Sheerin NS, Kavanagh D, Goodship THJ et al. A national specialized service in England for atypical haemolytic uraemic syndrome—the first year's experience. *QJM* 2016;109(1):27–33. doi: 10.1093/qjmed/hcv082

93. Ariceta G. Optimal duration of treatment with eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS)—a question to be addressed in a scientific way. *Pediatr Nephrol* 2019;34(5):943–949. doi: 10.1007/s00467-019-4192-7

94. Menne J, Delmas Y, Fakhouri F et al. Outcomes in patients with atypical hemolytic uremic syndrome treated with eculizumab in a long-term observational study. *BMC Nephrol* 2019;20(1):125. doi: 10.1186/s12882-019-1314-1

95. Hackl A, Ehren R, Kirschfink M et al. Successful discontinuation of eculizumab under immunosuppressive therapy in DEAP-HUS. *Pediatr Nephrol* 2017;32(6):1081–1087. doi: 10.1007/s00467-017-3612-9

96. Kise T, Fukuyama S, Uehara M. Successful treatment of anti-factor H antibody-associated atypical hemolytic uremic syndrome. *Indian J Nephrol* 2020;30(1):35–38. doi: 10.4103/ijn.IJN_336_18

97. Chaturvedi S, Dhaliwal N, Hussain S et al. Outcomes of a clinician-directed protocol for discontinuation of complement inhibition therapy in atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood Adv* 2021;5(5):1504–1512. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003175

98. Fakhouri F, Scully M, Provôt F et al. Management of thrombotic microangiopathy in pregnancy and postpartum: report from an international working group. *Blood* 2020;136(19):2103–2117. doi: 10.1182/blood.2020005221

99. Fakhouri F, Fila M, Provôt F et al. Pathogenic variants in complement genes and risk of atypical hemolytic uremic syndrome relapse after eculizumab discontinuation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12(1):50–59. doi: 10.2215/CJN.06440616

100. Fakhouri F, Fila M, Hummel A et al. Eculizumab discontinuation in children and adults with atypical hemolytic-uremic syndrome: a prospective multicenter study. *Blood* 2021;137(18):2438–2449. doi: 10.1182/blood.2020009280

Сведения об авторе:

Прокопенко Елена Ивановна, д-р мед. наук
129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2. Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, факультет усовершенствования врачей, кафедра трансплантологии, нефрологии и искусственных органов. Тел.: (495)6845791; e-mail: renalnephron@gmail.com. ORCID ID 0000-0002-7686-9816

About the author:

Elena I. Prokopenko MD PhD
Affiliations: 129110 Russia, Moscow, Shchepkin st., 61/2. M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Postgraduate Medical Faculty, Department of transplantology, nephrology and artificial organs. Phone: (495)6845791; e-mail: renalnephron@gmail.com. ORCID ID 0000-0002-7686-9816

Конфликт интересов:

Е.И. Прокопенко участвовала в качестве лектора в учебных программах компаний «Алексин» и «Генериум»

Статья поступила в редакцию 01.02.2022;
одобрена после рецензирования 20.05.2022;
принята к публикации 25.07.2022
The article was submitted 01.02.2022;
approved after reviewing 20.05.2022;
accepted for publication 25.07.2022