

© Ш.Лора, В.Фрему-Бачи, 2012
УДК 616.155.194.18+616.155.291+616.629

Ш. Лора¹, В. Фрему-Бачи²

АТИПИЧНЫЙ ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

C. Loirat, V. Frémeaux-Bacchi

ATYPICAL HEMOLYTIC UREMIC SYNDROME

Chantal Loirat^{1*} и Véronique Frémeaux-Bacchi²

¹Служба общественного здравоохранения Парижа, госпиталь им. Роберта Дебре, университет Парижа VII, отделение детской нефрологии; ²Служба общественного здравоохранения Парижа, Европейский госпиталь им. Жоржа Помпиду, отделение биологической иммунологии; Париж, Франция

РЕФЕРАТ

Гемолитико-уремический синдром (ГУС) характеризуется триадой, представленной механической гемолитической анемией, тромбоцитопенией и почечной недостаточностью. Атипичным ГУС (аГУС) считается ГУС, не связанный с действием Шига-токсина, и хотя ряд авторов выделяют вторичный аГУС, обусловленный *S. pneumoniae* или другими причинами, аГУС представляет собой первичное заболевание, обусловленное нарушением регуляции альтернативного пути активации комплемента. Среди случаев ГУС у детей только 5–10% можно отнести к атипичным, тогда как у взрослых атипичными являются подавляющее число случаев ГУС. Частота встречаемости комплемент-зависимого аГУС на сегодняшний день точно неизвестна. Тем не менее, сообщается более чем о 1000 пациентах с аГУС, обследованных на наличие нарушения системы комплемента. Развитие заболевания возможно от неонатального периода и до взрослого возраста. У большинства пациентов аГУС манифестирует гемолитической анемией, тромбоцитопенией и почечной недостаточностью, и у 20% отмечаются внепочечные проявления. От 2 до 10% больных умирают, у одной трети пациентов развивается терминальная почечная недостаточность при первой атаке. У половины пациентов отмечаются рецидивы заболевания. Обнаружено наличие мутаций генов, кодирующих регуляторные белки системы комплемента, фактора Н, мембранного кофакторного белка (МСР), фактора I и тромбомодулина, у 20–30, 5–15, 4–10 и 3–5% соответственно и мутации генов кодирующих белки С3-конвертазы, С3 и фактора В – у 2–10% и 1–4%. Кроме того, у 6–10% пациентов выявляются антитела к фактору Н. Критериями постановки диагноза аГУС являются: 1) отсутствие ассоциированного заболевания; 2) отсутствие критериев ГУС, связанного с Шига-токсином (посев кала и ПЦР на Шига-токсины; серология на антилипидополисахаридные антитела); 3) отсутствие критериев тромботической тромбоцитопенической пурпуры (активность ADAMTS13 сыворотки больше 10%). Необходимо исследование системы комплемента (С3, С4, концентрации в плазме фактора Н и фактора I, экспрессии на лейкоцитах МСР и антител к фактору Н; генетический скрининг факторов риска). При анализе родословных, по крайней мере, у 20% заболевание имело наследственный характер с аутосомно-рецессивным или доминантным путем наследования. В связи с тем, что пенетрантность заболевания составляет 50%, генетическое консультирование крайне затруднено. До настоящего времени терапией первой линии является плазматерапия, при отсутствии бесспорных доказательств её эффективности. При трансплантации, за исключением случаев МСР-ГУС, существует высокий риск посттрансплантационных рецидивов. Описанные клинические случаи и два исследования второй фазы демонстрируют впечатляющую эффективность блокатора С5 компонента комплемента экулизумаба, предполагая, что он будет являться следующим стандартом терапии. За исключением пациентов, получающих интенсивную плазматерапию или терапию экулизумабом, наихудший прогноз отмечается у пациентов с Н-фактором – ГУС, при котором смертность может достигать 20%, а у 50% выживших пациентов функция почек не восстанавливается. Терминальная почечная недостаточность развивается у половины больных с I-фактором ГУС. У большинства пациентов с МСР-ГУС функция почек, напротив, остается сохранной. У пациентов с ГУС, обусловленным действием антител к фактору Н (анти-Н-ГУС) при раннем начале терапии отмечается благоприятный исход.

Ключевые слова: атипичный гемолитико-уремический синдром, С3, фактор Н, фактор I, фактор В, мембранный кофакторный белок, тромбомодулин, плазмоинфузия, плазмообмен, экулизумаб, трансплантация почки, комбинированная трансплантация почки и печени.

ABSTRACT

Hemolytic uremic syndrome (HUS) is defined by the triad of mechanical hemolytic anemia, thrombocytopenia and renal impairment. Atypical HUS (aHUS) defines non Shiga-toxin-HUS and even if some authors include secondary aHUS due to *Streptococcus pneumoniae* or other causes, aHUS designates a primary disease due to a disorder in complement alternative pathway regulation. Atypical HUS represents 5–10% of HUS in children, but the majority of HUS in adults. The incidence of complement-aHUS is not known precisely. However, more than 1000 aHUS patients investigated for complement abnormalities have been reported. Onset is from the neonatal period to the adult age. Most patients present with hemolytic anemia, thrombocytopenia and renal failure and 20% have extra renal manifestations. Two to 10% die and one third progress to end-stage renal failure at first episode. Half

Chantal Loirat. Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Robert Debré; Université Paris VII; Pediatric Nephrology Department; Paris, France; chantal.loirat@rdb.aphp.fr

Orphanet Journal of Rare Diseases 2011, 6:60 doi:10.1186/1750-1172-6-60
Статья опубликована с разрешения авторов.

of patients have relapses. Mutations in the genes encoding complement regulatory proteins factor H, membrane cofactor protein (MCP), factor I or thrombomodulin have been demonstrated in 20–30%, 5–15%, 4–10% and 3–5% of patients respectively, and mutations in the genes of C3 convertase proteins, C3 and factor B, in 2–10% and 1–4%. In addition, 6–10% of patients have anti-factor H antibodies. Diagnosis of aHUS relies on 1) No associated disease 2) No criteria for Shiga-toxin-HUS (stool culture and PCR for Shiga-toxins; serology for anti-lipopolysaccharides antibodies) 3) No criteria for thrombotic thrombocytopenic purpura (serum ADAMTS 13 activity > 10%). Investigation of the complement system is required (C3, C4, factor H and factor I plasma concentration, MCP expression on leukocytes and anti-factor H antibodies; genetic screening to identify risk factors). The disease is familial in approximately 20% of pedigrees, with an autosomal recessive or dominant mode of transmission. As penetrance of the disease is 50%, genetic counseling is difficult. Plasmapheresis has been first line treatment until presently, without unquestionable demonstration of efficiency. There is a high risk of post-transplant recurrence, except in MCP-HUS. Case reports and two phase II trials show an impressive efficacy of the complement C5 blocker eculizumab, suggesting it will be the next standard of care. Except for patients treated by intensive plasmapheresis or eculizumab, the worst prognosis is in factor H-HUS, as mortality can reach 20% and 50% of survivors do not recover renal function. Half of factor I-HUS progress to end-stage renal failure. Conversely, most patients with MCP-HUS have preserved renal function. Anti-factor H antibodies-HUS has favourable outcome if treated early.

Key words: atypical hemolytic uremic syndrome, C3, factor H, factor I, factor B, membrane cofactor protein, thrombomodulin, plasma infusion, plasma exchange, eculizumab, kidney transplantation, combined liver-kidney transplantation.

НАЗВАНИЕ БОЛЕЗНИ И СИНОНИМЫ

Европейской педиатрической исследовательской группой по гемолитико-уремическому синдрому (ГУС) была предложена этиологическая классификация ГУС и тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП) – двух основных вариантов тромботических микроангиопатий (ТМА) и ассоциированных с ними состояний [1]. В обычном медицинском языке термин типичный или пост-диарейный (D+) ГУС описывает наиболее частую форму ГУС у детей, обусловленную действием Шига-токсина (Stx), продуцируемого *E. coli* (STEC), в основном штаммами *E. coli* 0157:H7. Напротив, термин атипичный ГУС (аГУС) исторически использовался для описания любых случаев ГУС, не связанных с STEC, и, таким образом, включал: «вторичный» аГУС, обусловленный множеством причин, включая различные инфекционные агенты, отличные от STEC, главным образом *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) (в результате воздействия нейраминидазы *S. pneumoniae* и Т-антигена), вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) и грипп А H1N1; онкопатологию, химиотерапию и ионизирующее излучение, трансплантацию костного мозга и паренхиматозных органов, ингибиторы кальциневрина, сиролимус или препараты анти-VEGF (сосудистого эндотелиального фактора роста), беременность, HELLP-синдром (гемолитическая анемия, повышение уровня печеночных трансаминаз и тромбоцитопения), злокачественную гипертензию, гломерулопатии, системные заболевания (СКВ и антифосфолипидный синдром, склеродермия) или у детей метилмалоновую ацидурию с гомоцистинурией *cblC* типа – редкий наследственный дефект обмена кобаламина [1–14]. Примечательно, что на сегодняшний день признано неверным использование термина аГУС вместо

этиологически обоснованного варианта названия (например *S. pneumoniae* ГУС) [1].

аГУС классифицировался как первичный, по крайней мере, до 2000-х годов, при отсутствии идентифицированной экзогенной причины и неизвестного механизма развития. Тем не менее, уже около четырех десятилетий признавался тот факт, что ГУС может быть семейным, затрагивая членов семьи с разницей в несколько лет [15]. Именно поэтому он также описывается как наследственный ГУС. В течение последнего десятилетия было установлено, что эта форма аГУС является болезнью нарушения регуляции системы комплемента. Поэтому в настоящее время она описывается как «аГУС, ассоциированный с нарушением регуляции системы комплемента» или, в сокращенном варианте, комплемент-ГУС. Следует заметить, что большинство авторов, включая и нас самих в этой статье, используют термин аГУС для обозначения только комплемент-ГУС [16].

Другим обозначением аГУС до настоящего времени являлся не-пост-диарейный (D-) ГУС, поскольку наиболее характерный для STEC-ГУС предшествующий болезни понос с кровью, лишь в редких случаях является главным симптомом. Однако, учитывая тот факт, что гастроэнтерит часто является триггером эпизодов комплемент-ГУС [17,18], становится очевидной необходимость упразднения термина (D-) ГУС. На практике некоторые публикации, касающиеся (D-) ГУС/аГУС у детей, дополнительно включают *S. pneumoniae*-ГУС, часто встречаемый вариант у детей [19]. Кроме того, ряд публикаций о комплемент-ГУС включают и некоторые случаи вторичного аГУС [18, 20], тогда как другие не рассматривают указанные выше причины (за исключением беременности и пероральных контрацептивов) [17, 21–23]. Это мо-

жет объяснить различия в результатах. И, наконец, учитывая то, что и для ГУС, и для ТТП характерно сочетание гемолитической анемии и тромбоцитопении, с доминирующим поражением центральной нервной системы (ЦНС) в случае ТТП и преимущественной заинтересованностью почек в случае ГУС, оба эти заболевания зачастую объединяются под наименованием ТТП/ГУС. Это также возможно из-за перекреста симптомов – вовлечения ЦНС при ГУС и вовлечения почек при ТТП. ТТП и аГУС в настоящее время могут быть отдифференцированы в соответствии с их различной патофизиологией, т.е. недостаточностью протеазы, расщепляющей фактор фон Виллебранда ADAMTS (дезинтегрин и металлопротеиназа с последовательностью тромбоспондина типа 1, 13) при ТТП (обычно приобретенной из-за циркуляции антител у взрослых и реже наследуемой (синдром Упшоу–Шульмана) из-за рецессивной мутации ADAMTS-13 у новорожденных и маленьких детей) и нарушением регуляции комплемента при аГУС. Однако биологические методы исследования могут не подтвердить клинический диагноз, так как, по крайней мере, 10–25% пациентов с ТТП имеют нормальную активность ADAMTS-13, и у 30% пациентов с аГУС аномалии системы комплемента не выявляются, что позволяет предположить наличие других, пока ещё неизвестных патофизиологических механизмов [16, 24, 35].

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

ГУС представляет собой триаду, включающую механическую, неиммунного генеза (отрицательная реакция Кумбса, за исключением случаев ложноположительных результатов при *S. pneumoniae* ГУС, см. раздел Дифференциальный диагноз) гемолитическую анемию (гемоглобин <10 г/дл) с фрагментированными эритроцитами (шизоциты), тромбоцитопению (тромбоциты $<150,000/\text{mm}^3 \times 10^9$ л) и почечную дисфункцию (креатинин сыворотки выше нормальных значений для данного возраста). Повышение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ), с одной стороны, и неопределяемый гаптоглобин – с другой стороны, подтверждают факт внутрисосудистого гемолиза. При гистологическом анализе пораженных сосудов выявляется ТМА, характеризующаяся утолщением стенок артериол и капилляров, с выраженным повреждением эндотелия (отек и отслойка), субэндотелиальным накоплением протеинов и клеточного детрита, и фибриновыми и тромбоцитарными тромбами, обтурирующими просвет сосуда. ТМА преимущественно поражает микрососуды почек, хотя в патологический процесс могут

вовлекаться микрососуды головного мозга, сердца, легких и желудочно-кишечного тракта. В тех случаях, когда ни один из рассмотренных в предыдущей главе этиологических факторов выявить не удастся, становится наиболее вероятным диагноз первичного аГУС, являющегося по современным данным заболеванием, связанным с дисрегуляцией системы комплемента. Целью этой работы является освещение огромного прогресса, сделанного за последнее десятилетие в понимании этой болезни, а также продемонстрировать, как эти новые знания открыли путь к разработке новых методов терапии.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Заболеваемость аГУС в США составляет 2 чел. на 1 млн, что рассчитано исходя из встречаемости (D-)ГУС у детей, включая *S. pneumoniae* -ГУС [19]. В действительности, достоверная заболеваемость комплемент-аГУС точно неизвестна. Однако, по данным 5 европейских регистров или серийных наблюдений [17, 18, 20–22, 26–28] и одного реестра США [23], более чем у 1000 пациентов с аГУС отмечались аномалии системы комплемента.

Клиническая картина

Пол и возраст начала заболевания

При начале заболевания в детском возрасте аГУС встречается с одинаковой частотой у мальчиков и девочек [17], в то время как во взрослом возрасте аГУС превалирует у женщин [20]. аГУС может проявляться в любом возрасте, начиная с неонатального периода и до старческого возраста (крайние значения от 1 дня до 83 лет) [17, 18].

Дебют заболевания в детском возрасте (≤ 18 лет) отмечается несколько чаще, чем во взрослом (примерно 60 и 40% соответственно) [18, 21]. У 70% детей заболевание манифестирует в возрасте до 2 лет, и приблизительно у 25% – в возрасте до 6 мес [17]. Начало заболевания в возрасте до 6 мес с высокой вероятностью позволяет предполагать аГУС, поскольку у детей до 6 мес STEC-ГУС встречается лишь в 5% случаев [29, 30, и личные контакты LisaKing, Institute Veille Sanitaire, StMoris, France, с разрешения].

Провоцирующие факторы

Инфекции, главным образом, верхних дыхательных путей или диарея/гастроэнтерит вызывают развитие аГУС, по крайней мере, у половины пациентов [18], а в педиатрических когортах – у 80% пациентов [17, 31]. Интересно, что диарея предшествовала развитию аГУС у 23 и 28% пациентов детского возраста во Франции [17] и у детей и взрослых

в Италии [18] соответственно. Это показывает, что классификация ГУС на (D+) и (D-) может дезориентировать, и что начало заболевания после диареи не исключает диагноза аГУС. У пациентов с фульминантным течением заболевания, при семейных случаях и при наличии рецидивов, при обследовании на аГУС выявлялись и другие триггеры, такие как ветряная оспа [32], вирус гриппа H1N1 [6, 33–35] и, что интересно, STEC-диарея [17, 18, 36, 37]. Беременность является частым триггером у женщин [18, 38, 39], причем у 20% женщин с аГУС проявляется и, как правило, манифестирует во время беременности, а у 80% из них – в послеродовом периоде [39].

Указанные наблюдения подчеркивают всю сложность определения границы между аГУС, вызванного случайным фактором, и вторичным ГУС.

Клинические проявления

Начало заболевания, как правило, внезапное. Симптомами заболевания у детей раннего возраста являются бледность, общее недомогание, плохой аппетит, рвота, усталость, сонливость и иногда отеки. Взрослые жалуются на утомляемость и плохое общее самочувствие. У большинства пациентов при первом лабораторном исследовании выявляется полная диагностическая триада ГУС: гемоглобин <10 г/дл (не исключены и более низкие значения до 3–4 г/дл), тромбоциты $<150,000/\text{мм}^3 \times 10^9$ л (обычно между 30,000 и 60,000/ мм^3 , с отсутствием или с небольшим риском геморрагических осложнений) и почечная дисфункция (креатинин сыворотки выше нормальных значений для данного возраста), с наличием или отсутствием анурии или олигурии, протеинурии при сохраненном диурезе. Наличие шизоцитов, а также неопределяемый гаптоглобин, в сочетании с высоким уровнем ЛДГ подтверждают микроангиопатический внутрисосудистый генез гемолиза. В случае запоздалой диагностики могут наблюдаться опасные для жизни осложнения: гиперкалиемия (≥ 6 ммоль/л), ацидоз (сывороточный бикарбонат < 15 ммоль/л) и перегрузка объемом с развитием артериальной гипертензии и гипонатриемии (<125 ммоль/л). Артериальная гипертензия встречается часто, имеет тяжелое течение и связана как с перегрузкой объемом в случаях олигурии/анурии, так и с вторичной, по отношению к почечной ТМА, гиперренинемией. Возможно развитие сердечной недостаточности или неврологических осложнений (судороги) вследствие гипертензии. Большинство взрослых и половина всех пациентов детского возраста нуждаются в проведении гемодиализа при поступлении.

Внепочечные проявления заболевания наблюдаются у 20% пациентов [17, 18]. Наиболее частым из них является поражение ЦНС (10% пациентов), манифестирующее раздражительностью, сонливостью, судорогами, диплопией, корковой слепотой, гемипарезом или гемиплегией, ступором, комой. С помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга возможно проведение дифференциальной диагностики поражений ЦНС, обусловленных артериальной гипертензией (синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии с задней гиперинтенсивностью белого вещества в теменно-затылочных областях) и поражениями, обусловленными церебральной ТМА (в режимах FLAIR и T2 выявляется двусторонняя симметричная гиперинтенсивность базальных ганглиев, ножек мозга, хвостатого ядра, скорлупы, таламуса, гиппокампа, островка и, возможно, ствола мозга) [40]. Сообщается об инфаркте миокарда вследствие микроангиопатии сосудов сердца примерно у 3% пациентов, что объясняет случаи внезапной смерти [18, 41]. Также может встречаться дистальная ишемическая гангрена, приводящая к ампутации пальцев рук и ног [42]. Примерно у 5% пациентов отмечается угрожающая жизни полиорганная недостаточность, связанная с диффузной ТМА с поражением ЦНС, ишемией миокарда, легочным кровотечением и дыхательной недостаточностью, панкреатитом, печеночным цитолитическим синдромом, желудочно-кишечным кровотечением [17, 18].

У ряда пациентов (около 20% детей [17] и примерно такой же процент взрослых) отмечается постепенное начало с субклинической анемией и колебаниями тромбоцитопении в течение недель или месяцев и сохранной функцией почек на момент постановки диагноза. У них может возникнуть ремиссия, а затем – острый рецидив заболевания, или же течение заболевания характеризуется прогрессирующей гипертензией, протеинурией, вплоть до развития нефротического синдрома, и повышением уровня креатинина сыворотки в течение нескольких недель или месяцев. У некоторых пациентов анемия или тромбоцитопения могут отсутствовать вовсе, и единственными проявлениями почечной ТМА в таком случае будут являться артериальная гипертензия, протеинурия и прогрессирующее нарастание креатинина сыворотки.

У детей возраст, клинические обстоятельства и симптомы заболевания в большинстве случаев позволяют дифференцировать ТП и ГУС, и в случае предполагаемого ГУС его вариантами могут быть: постдиарейный STEC-ГУС, инфекция

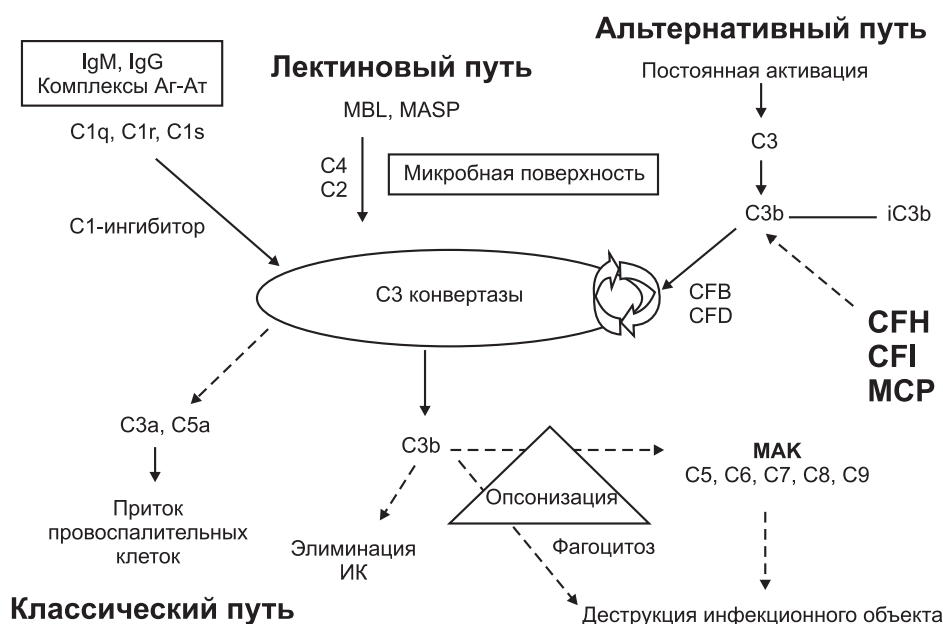


Рис. 1. Три пути активации комплемента. Классический, лектиновый и альтернативный пути сходятся в точке активации C3. Затем литический путь ведет к образованию мембраноатакующего комплекса, разрушающего инфекционный агент. Регуляторы альтернативного пути CFH, CFI и MCP кооперируют для инактивации C3b, связанного с эндотелиальной клеткой, защищая таким образом эндотелиальные клетки от атаки комплемента. CFA: фактор H, CFI: фактор I, CFB: фактор D, MCP: мембранный кофакторный протеин.

S. pneumoniae или комплемент-ГУС. У взрослых пациентов, напротив, анализ клинической картины затруднен и комплемент-ГУС следует подозревать всегда, независимо от клинических данных.

ПАТОГЕНЕЗ

Еще в 1970–1980 гг. было замечено, что ряд пациентов с аГУС имели низкий уровень C3 плазмы

крови [43]. Впечатляющий прогресс был достигнут в течение последних 10 лет, продемонстрировавший, что 4 регуляторных белка альтернативного пути активации комплемента – фактор H (CFH), мембранный кофакторный белок (MCP или CD46), фактор I (CFI) и тромбомодулин (THBD), а также 2 протеина C3-конвертазы, C3 и фактор В (CFB) играют роль в патогенезе аГУС.

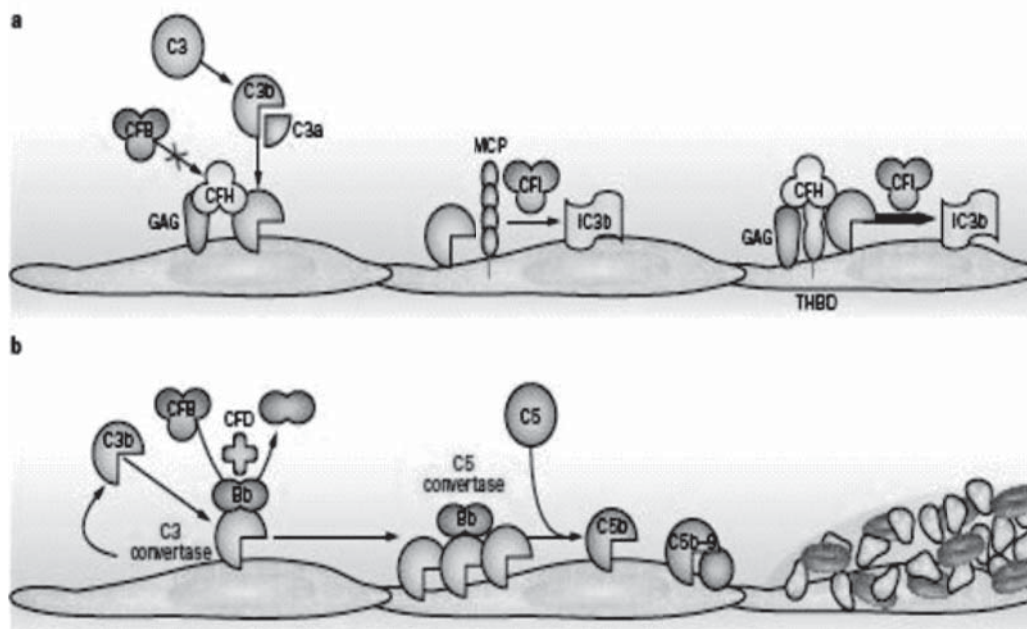


Рис.2 Регулируемая и нерулируемая активация альтернативного пути системы комплемента. Рисунок и пояснения воспроизведены из работы Zuber et al. [131]. а – CFH конкурирует с CFB за связывание C3b, что препятствует образованию C3 конвертазы. CFH связывается с гликозаминогликанами на поверхности эндотелиальных клеток, и такие как MCP факторы могут выступать как кофакторы для CFI-опосредованного расщепления C3b с образованием iC3b (инактивированного C3b). THBD связывается с C3b и CFH, может усиливать CFI-опосредованную инактивацию C3b. б – неконтролируемая активация альтернативного пути комплемента приводит к образованию МАК (C5b-9) посредством действия CFB, CFD, а также через образование C3 конвертазы и C5 конвертазы. Повреждение и активация эндотелиальных клеток, как результат этого процесса, в свою очередь инициируют процесс тромботической микроангиопатии. CFH: фактор H, CFI: фактор I; CFB: фактор В, CFD: фактор D; MCP: мембранный кофакторный протеин; THBD: тромбомодулин. C5, C3 convertase - C3, C5 конвертаза.

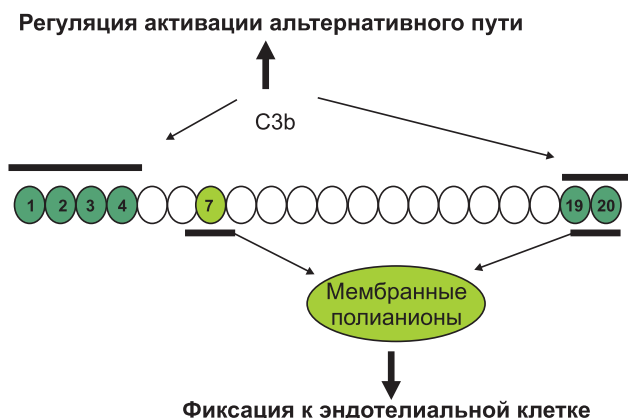


Рис. 3. Фактор Н. Фактор Н образован 20 короткими консенсусными повторами (SCR). Два связывающих участка для C3b находятся в SCR 1-4 и 19-20. Связывающие участки для полианионов клеточной поверхности (сосудистый эндотелий) находятся в SCR 7 и 19-20. SCR 1-4 участвуют в связывании CFH с циркулирующим C3b, т.е. в регуляцию активации альтернативного пути комплемента в жидкую фазу. SCR 7 и 19-20 участвуют в связывании CFH с связанным с полианионной поверхностью C3b, т.е. в регуляции активации альтернативного пути комплемента на эндотелиальной клеточной поверхности.

Система комплемента и её регуляция

Система комплемента является основным механизмом антибактериальной защиты. Существуют три пути активации системы комплемента: классический, лектиновый и альтернативный [44] (рис. 1). Все эти три пути сходятся в точке расщепления C3 фракции комплемента. В то время как активация классического и лектинового путей начинается после связывания с иммунными комплексами или микроорганизмами соответственно, альтернативный путь активируется постоянно с образованием C3b, который беспорядочно связывается с патогенами и клетками хозяина. На чужеродной поверхности, например бактериальной, C3b связывает CFB, который затем расщепляется фактором D с формированием C3-конвертазы C3bBb. C3bBb в геометрической прогрессии расщепляет C3 (петля усиления) и формирует C5-конвертазу (C3bBb (C3b)n). Компонент C5b, получаемый в результате расщепления C5, принимает участие в образовании мембраноатакующего комплекса (МАК) C5b9, который вызывает опсонизацию, фагоцитоз и лизис бактерий (см. рис. 1). Указанная реакция в норме строго контролируется на поверхности клеток хозяина, которые защищены от локальной амплификации депозитов C3b рядом контролирующей систему комплемента протеинов: CFH (гликопротеин плазмы, кофактор для CFI), CFI (сериновая протеаза плазмы, которая расщепляет и инактивирует C3b с формированием iC3b в присутствии кофакторов, включающих MCP (нециркулирующий гликопротеин, встроенный в мембраны всех клеток, кро-

ме эритроцитов) и, возможно, THBD. THBD – эндотелиальный гликопротеин, обладающий антикоагулянтными, противовоспалительными и цитопротективными свойствами, также являющийся регуляторным белком системы комплемента [45]. В присутствии CFH отмечается конкуренция CFH и CFB за связывание C3b, что ограничивает образование C3-конвертазы. Когда CFH связан с C3b, закрепленным на поверхности клетки, CFB более не имеет возможности принимать участие в формировании C3-конвертазы (рис. 2).

CFH является наиболее важным протеином в системе регуляции альтернативного пути активации комплемента. CFH состоит из 20 коротких консенсусных повторов (SCRs) (рис. 3) и содержит не менее двух C3b-связывающих участков. Первый участок, связывающийся с C3b, регулирующий жидкую фазу амплификации альтернативного пути, располагается в N-терминальном конце SCR1–4. Второй C3b-связывающий участок расположен в SCR19–20 С-терминального домена. CFH также содержит два полианионных связывающих участка в SCR7 и SCR19–20. Эндотелиальные клетки богаты полианионными молекулами, в частности, гликозаминогликанами. Защита клеток хозяина зависит от инактивации поверхностно-связанного C3b, вторичной по отношению к связыванию CFH с поверхностно-связанным C3b. Все последние научные исследования наглядно продемонстрируют роль SCR19–20 в защите эндотелиальных клеток [46–48]. Четыре протеина – CFH, CFI, MCP и THBD локально взаимодействуют для расщепления C3b до неактивной молекулы (iC3b). Предполагается, что мутации в генах CFH, MCP, CFI и THBD, обнаруженные у пациентов с аГУС, приводят к образованию дефекта защиты эндотелиальных клеток от активации системы комплемента [46, 49–51]. В целом, все идентифицированные генетические дефекты приводят к усилению образования C3-конвертазы, а следовательно, и C5-конвертазы, и расщеплению C5. Вследствие этого усиливается высвобождение C5a и МАК на поверхности клеток эндотелия, вызывающее дополнительное их повреждение с обнажением субэндотелиального матрикса и образованием тромбов. Это приводит к потреблению тромбоцитов и повреждению эритроцитов (см. рис. 2). Любое повреждение эндотелиальных клеток (воспаление, апоптоз) может участвовать в этом процессе. Кроме того, продемонстрирована значительная роль CFH в регуляции структуры и функции тромбоцитов [52, 53]. При наличии С-концевых мутаций способность CFH связываться с тромбоцитами снижается, что приводит к

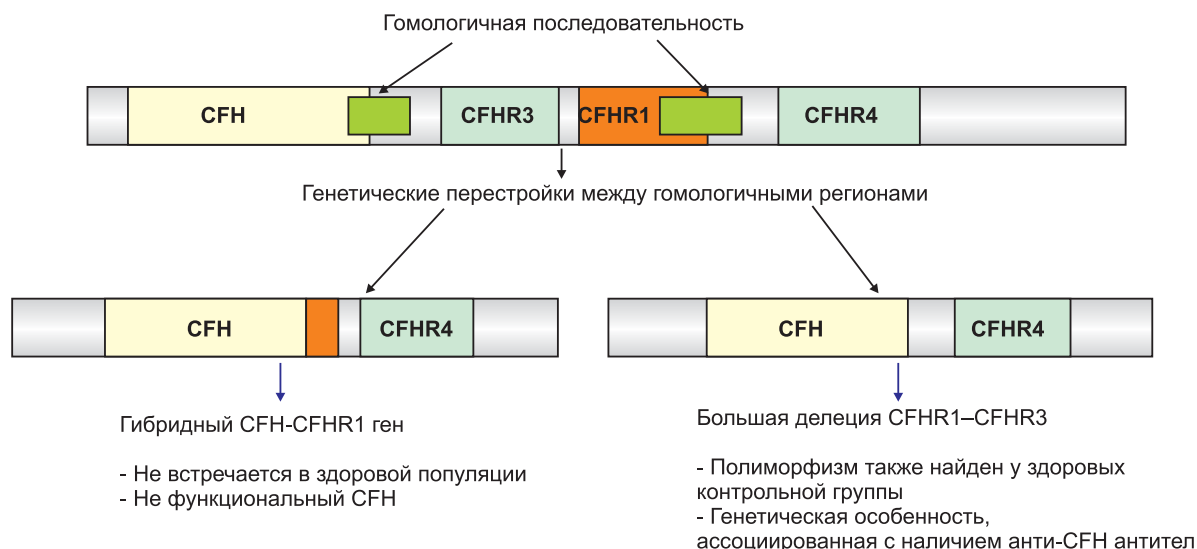


Рис. 4. Гены, относящиеся к фактору H комплемента (CFH), и их аномалии при аГУС: генетические перестройки между CFH и смежными генами CFHR1 и CFHR3 или делеция CFHR1–CFHR3.

активации комплемента на поверхности тромбоцитов. Это, в свою очередь, вызывает активацию тромбоцитов, их агрегацию, высвобождение тканевого фактора, экспрессирующего микрочастицы, и содействует образованию тромбов в микроциркуляторном русле [52].

Данная патофизиологическая модель подтверждается моделями на трансгенных животных. У мышей, экспрессирующих вариант CFH с недостатком С-концевых 16–20 доменов, развивается ГУС, подобный ГУС у людей, включая гломерулярное повреждение по типу ТМА [54]. В этой модели на мышах CFH регулирует активацию С3 в плазме, но не может связываться с эндотелиальными клетками, так же как и мутантный CFH у пациентов с аГУС. Знаменательно, что эта модель на мышах позволила продемонстрировать ключевую роль С5 компонента комплемента в развитии ГУС. Когда эти мыши были скрещены с мышами с дефицитом С5, наблюдалась полная защита от гломерулярного повреждения и ГУС [55]. Это показывает, что активация С5, вероятно через неконтролируемую продукцию С5 конвертазы, является краеугольным камнем в развитии аГУС.

Нарушение регуляции системы комплемента при аГУС

Мутации CFH

Мутации CFH были первыми выявленными мутациями. Снижение уровня С3 плазмы впервые было обнаружено в 1973 г. у 5 пациентов с тяжелым ГУС [43]. В 1981 г. была продемонстрирована связь аГУС с низким уровнем CFH плазмы [56]. Тем не менее, лишь в 1998 г. Р. Warwicker и соавт.,

проведя генетическое обследование трёх семей, смогли установить связь между аГУС и локусом RCA (регуляторы активации комплемента) хромосомы 1q32, где расположены гены CFH и MCP. Первым исследованным кандидатным геном был CFH, и впервые была продемонстрирована гетерозиготная мутация в SCR20 [57]. Позже несколько исследовательских групп показали, что у ряда пациентов с аГУС, несмотря на нормальные уровни CFH плазмы, имелись мутации в гене CFH, в основном в SCR19 и 20 [18, 21, 31, 46]. В настоящее время известно более 100 различных мутаций гена CFH у взрослых и детей со спорадическим или семейным ГУС [58]. Более 50% мутаций CFH располагаются в SCR20 [38]. Функциональные исследования, анализирующие взаимодействие между CFH и его лигандами (С3b, гликозаминогликаны, гепарин и эндотелиальные клетки), часто выявляют нарушения этой связи при мутациях CFH19–20 [50, 59–61]. Ряд мутаций (именуемые мутациями 1-го типа) ассоциированы с количественным дефицитом CFH (низкий уровень CFH в плазме крови), но многие, в том числе большинство мутаций SCR19 и 20, ассоциированы с нормальными уровнями CFH плазмы, в этом случае имеется функциональный дефицит CFH (мутация 2-го типа). Наконец, CFH находится в близком родстве с генами CFHR1–5, кодирующими пять CFH-связанных протеинов (рис. 4). CFH и CFH-RS имеют высокую степень идентичности в последовательности цепочки, которая предрасполагает к сложным перестройкам, ведущим к нефункциональному CFH, как, например, гибридный CFH, утративший SCR19 и 20 из-за комбинации первых 21 N-концевых экзонов CFH (ко-

Таблица 1

Процент пациентов со сниженной концентрацией С3 плазмы в различных подгруппах атипичного гемолитико-уремического синдрома

	Мутация CFH	Мутация CFI	Мутация MCP	Мутация C3	Мутация CFB	Мутация THBD	Анти-CFH Ат	Без мутаций
Снижение концентрации С3 (<2SD) (% пациентов)	30–50%	20–30%	0–27%	70–80%	100%	50%	40–60%	До 20%

Примечание. Нормальная концентрация С3 плазмы не исключает мутации системы комплемента или наличия анти-CFH антител. Сниженный уровень С3, напротив, напрямую свидетельствует о наличии аномалии системы комплемента. CFH: фактор H, CFI: фактор I; MCP: мембранный кофакторный протеин; CFB: фактор В; THBD: тромбомодулин; Ab, антитела.

Таблица 2

Концентрации С3, С4, CFH, CFI и CFB плазмы и экспрессия MCP в различных подгруппах атипичного гемолитико-уремического синдрома

	Уровень протеина или его экспрессия					
	С4	С3	CFH	CFI	CFB	MCP
Мутация CFH	N	Норма (снижение)	Норма (снижение)	Норма	Норма (снижение)	Норма
Мутация CFI	N	Норма (снижение)	Норма	Норма (снижение)	Норма (снижение)	Норма
Мутация MCP	N	Норма (снижение)	Норма	Норма	Норма	Снижение (норма)
Мутация CFB	N	Снижение	Норма	Норма	Норма (снижение)	Норма
Мутация C3	N	Снижение	Норма	Норма	Норма (снижение)	Норма
Мутация THBD	N	Норма или снижение	НД	НД	НД	Норма
Анти-CFH Ат	N	Снижение (норма)	Норма (снижение)	Норма	Норма (снижение)	Норма

Примечание. Очень низкие уровни С3 отмечаются у пациентов с гомозиготной мутацией CFH (абсолютная недостаточность CFH) или в случае сложной гетерозиготной мутации CFH, а также у пациентов с мутациями CFB или C3 с приобретением ими новых аномальных функций. У большинства остальных пациентов концентрация С3 снижена умеренно или находится в пределах нормальных значений. Неопределяемые концентрации CFH наблюдаются только у пациентов с гомозиготной CFH мутацией. Сниженная концентрация CFH может наблюдаться у пациентов с гетерозиготной мутацией CFH первого типа, а так же и при обострении ГУС, обусловленного антителами к CFH. Низкие уровни С4 плазмы были зарегистрированы от нуля до очень небольшого процента у пациентов из различных подгрупп [18]. «Норма» и «снижение» без скобок означает – «чаще всего» норма или снижение, те же слова в скобках означают – возможно, но нечасто. «Норма или снижение» без скобок означает – норма или снижение одинаково часто. CFH: фактор H, CFI: фактор I; MCP: мембранный кофакторный протеин; CFB: фактор В; THBD: тромбомодулин; Ab: антитела. НД: не документированы.

Таблица 3

Основные клинические характеристики пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом в зависимости от аномалии системы комплемента

Ген или подгруппа	Частота при аГУС	Минимальный возраст начала		Риск смерти или ТПН при 1-м эпизоде или в течение <1 года	Риск рецидивов	Риск рецидива после трансплантации почки	Показана плазматерапия
		Дети	Взрослые				
CFH	20–30%	При рождении	Любой возраст	50–70%	50%	75–90%	Да
CFI	4–10%	При рождении	Любой возраст	50%	10–30%	45–80%	Да
MCP	5–15%	> 1 года	Любой возраст	0–6%	70–90%	<20%	Сомнительный
С3	2–10%	7 мес	Любой возраст	60%	50%	40–70%	Да
CFB	1–4%	1 мес	Любой возраст	50%	3 / 3 не в ТПН	100%	Да
THBD	3–5%	6 мес	Редко	50%	30%	1 пациент	Да
Анти-CFHAb	6%	В большинстве случаев в 7–11 лет		30–40%	40–60%	Да, если высокий титр АТ	Да (+ IS)

Примечание. CFH: фактор H, CFI: фактор I; MCP: мембранный кофакторный протеин; CFB: фактор В; THBD: тромбомодулин; Ab: антитела; ТПН: терминальная стадия почечной недостаточности; IS: иммуносупрессивная терапия.

дирующих SCR1–18) и двух С-концевых экзонов CFH-R1 [62, 63] (см. рис. 4). Могут наблюдаться гомозиготные мутации. У этих пациентов отмечаются очень низкие концентрации С3 и CFH плазмы. Но большинство мутаций являются гетерозиготными. У 30–50% гетерозиготных пациентов с мутациями CFH отмечается снижение уровня С3 плазмы, причем чаще при мутациях первого, а не

второго типа. Уровень С3 плазмы может быть снижен, в то время как уровень CFH не изменен и наоборот [18, 31, 64] (табл. 1, 2). Мутации CFH являются наиболее частой генетической аномалией у пациентов с аГУС, и на их долю приходится от 20 до 30% случаев (табл. 3) [18, 23, 31, 50]. Частота встречаемости гибридной CFH составляет примерно 1–3% при скрининге пациентов с аГУС, ис-

пользуя CFH MLPA (мультиплексная амплификация с лиганд-зависимой пробой – см. раздел Диагностические методы) [18].

Анти-CFH аутоантитела

Впервые приобретенная дисфункция CFH, связанная с наличием анти-CFH антител, была описана в 2005 г. [65]. Анти-CFH IgG связываются с CFH SCR19 и 20 и таким образом ингибируют связывание CFH с C3b и с поверхностью клеток [66–68]. У 90% пациентов с анти-CFH антителами отмечается тотальный дефицит CFHR1 и CFHR3, ассоциированный с гомозиготной делецией CFHR1 и CFHR3 (см. рис. 4), что предполагает патогенетическую роль указанной делеции в формировании анти-CFH аутоантител [27, 37, 69, 79]. У пациентов с анти-CFH антителами также могут иметь место мутации [18, 71]: из 13 пациентов с анти-CFH антителами у 5 отмечались мутации CFH, CFI, MCP или C3 [71]. Концентрация C3 плазмы снижена у 40–60% пациентов с анти-CFH антителами [18, 37], и у пациентов с высокими титрами анти CFH IgG она ниже по сравнению с пациентами с умеренными титрами [37]. Концентрация CFH плазмы была снижена в дебюте заболевания у 22% пациентов, исследованных M.A. Dragon-Durey и соавт., и не коррелировала с титрами анти-CFH IgG [37] (см. табл. 1, 2). В целом, анти-CFH антитела ответственны примерно за 6% случаев аГУС, преимущественно у детей (10–12% аГУС у детей) (см. табл. 3) [18, 37, 71, 72].

Мутации MCP

Впервые о наличии мутации MCP у семи пациентов с аГУС из 3 семей сообщили в 2003 г. A. Richards и соавт. [73]. В настоящее время идентифицировано более 40 различных мутаций MCP у пациентов с аГУС [38, 50, 58, 74]. В случае мутации MCP характеризуется низкой C3b-связывающей и кофакторной активностью [21, 75]. Большинство мутаций – гетерозиготные, некоторые – гомозиготные или сложные гетерозиготные. У большинства пациентов наблюдается снижение экспрессии MCP на периферических лейкоцитах (гранулоцитах или мононуклеарных клетках), что является важным диагностическим тестом. В более редких случаях экспрессия MCP в норме, однако, нарушена функция протеина. Следует отметить, что мы наблюдали, что экспрессия MCP может транзиторно снижаться в острую фазу при любом типе ГУС, что не является полным тождественным MCP-ГУС, за исключением тех случаев, когда снижение экспрессии MCP персистирует и после

разрешения острой фазы (неопубликованные данные В. Frémeaux-Bacchi). У пациентов с мутациями MCP уровень C3 чаще всего оказывается нормальным, что представляется логичным, так как считается, что мутации MCP не активируют комплемент в жидкую фазу. Тем не менее, до 27% пациентов из Регистра Италии имеют снижение концентрации C3 [18] (см. табл. 1, 2). Вероятно, что у пациентов с мутацией MCP и низким уровнем C3 имеется другая мутация, ответственная за активацию комплемента в жидкую фазу. Мутации MCP чаще встречаются у детей, чем у взрослых [18], и встречаются у 5–15% пациентов с аГУС (см. табл. 3) [17, 18, 20, 23].

Мутации CFI

Мутации CFI были впервые описаны в 2004 г. у 3 пациентов с аГУС [76]. У пациентов с аГУС зарегистрировано около 40 мутаций CFI, все они являются гетерозиготными [28, 58, 77–79]. CFI мутации приводят либо к снижению секреции белка или к нарушению его кофакторной активности, с изменением степени деградации C3b/C4b в жидкую фазу или на поверхности клеток [28, 78, 79]. Концентрация C3 плазмы снижена у 20–30% пациентов, а концентрация CFI – примерно у одной трети пациентов. Уровень C3 может быть снижен при нормальном уровне CFI и наоборот [18, 28, 31, 76] (см. табл. 1, 2). Частота встречаемости мутации CFI у пациентов с аГУС колеблется от 4 до 10%, в зависимости от серий наблюдений. У 30% пациентов с мутациями CFI имеется, по крайней мере, один дополнительный известный генетический фактор риска развития аГУС [28].

Мутации CFB

В 2007 и 2009 г. E. GoicoecheadeJorge и соавт. [80] и L.T. Roumenina и соавт. [81] сообщили о наличии четырех гетерозиготных мутаций CFB у пациентов с аГУС. При этих мутациях, усиливающих функцию конечного продукта, белковый продукт экспрессии мутантного гена избыточно связывается с C3b, увеличивая стабильность и повышенную активность C3-конвертазы, устойчивой к расщеплению CFH, что приводит к усилению формирования комплексов C5b-9 и отложению C3-фрагментов на поверхности клеток эндотелия [81]. У пациентов с мутацией CFB отмечается постоянная активация альтернативного пути с очень низким уровнем C3. Плазменные уровни CFB могут быть нормальными или низкими (см. табл. 1, 2). Мутации CFB являются редкими, и отмечаются только у 1–4% пациентов с аГУС [18, 23, 31, 81, 82].

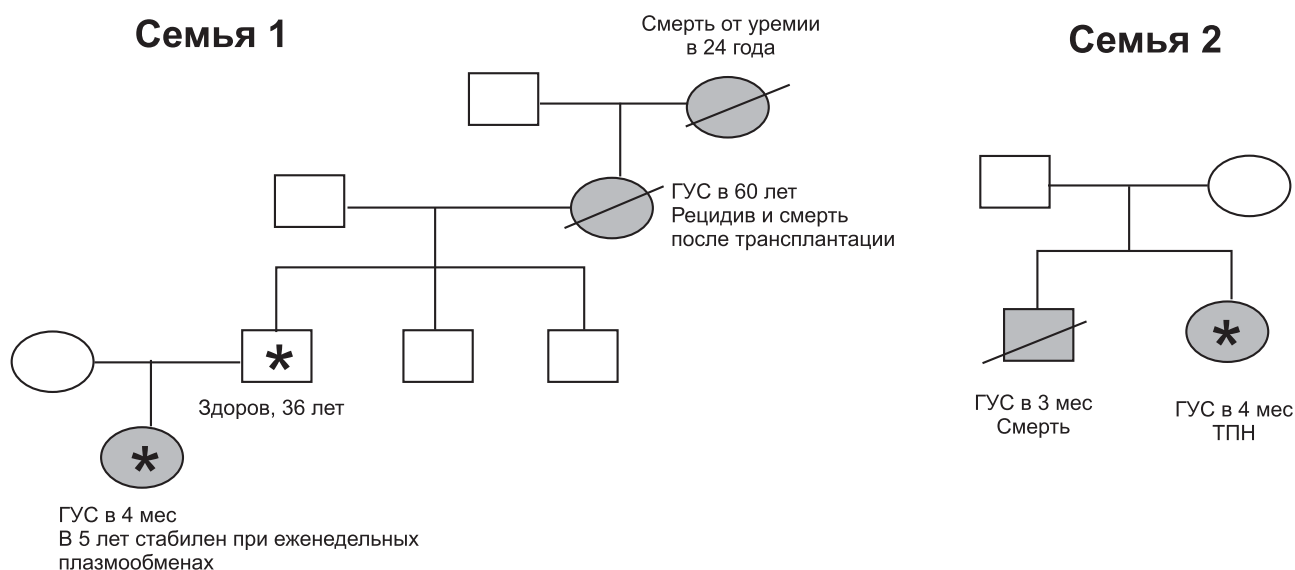


Рис. 5. Принцип наследования и вариабельность фенотипа аГУС внутри семьи: пример из двух семей с гетерозиготной мутацией CFH. Мутация CFH: W1183R, SCR 20 (семья 1); W1183L, SCR 20 (семья 2). Обращает внимание: 1) аутосомно-доминантный (семья 1) или рецессивный (семья 2) тип наследования заболевания, 2) вариабельность фенотипа внутри семьи и неполная пенетрантность в семье 1. Больные лица отмечены закрашенными символами. Умершие отмечены перекрещенными символами. Носители мутации CFH отмечены звездочкой. Любезное разрешение проф. G. Deschene (Hôpital Robert Debre, Paris).

Мутации C3

Впервые гетерозиготные мутации C3 были описаны в 2008 г. у 13 пациентов из 11 семей [83]. Большинство мутаций C3 приводят к нарушению способности C3 связываться с регуляторным протеином MCP и являются непрямыми мутациями, приводящими к усилению способности CFB связываться с C3b и к усилению образования C3 конвертазы. У 70–80% пациентов уровни C3 плазмы низкие (см. табл. 1, 2) [18, 83, 84].

Мутации C3 составляют 2–10% у пациентов с аГУС (см. табл. 3) [18, 23, 83].

Мутации тромбомодулина

Недавно наличие гетерозиготных мутаций THBD было продемонстрировано у 13 пациентов из итальянской когорты [18, 45]. *In vitro* THBD связывается с C3b и CFH и отрицательно регулирует систему комплемента, ускоряя CFI-зависимую инактивацию C3b в присутствии кофакторов CFH или C4b-связывающего протеина. Авторам удалось продемонстрировать, что варианты THBD были менее эффективны, чем немутантные типы THBD в отношении усиления CFI-зависимой инактивации C3b. Клетки, экспрессирующие мутантный THBD, имеют сниженную способность к деградации C3b и к образованию активируемого тромбином ингибитора фибринолиза, который расщепляет C3a и C5a. Уровень C3 снижен у половины пациентов с мутантным THBD (см. табл. 1).

Мутации THBD встречаются у 3 и 5% пациентов с аГУС в регистрах США [23] и Италии [18, 45] соответственно.

Комбинированные мутации

До 12% пациентов с аГУС имеют различные комбинации двух и более мутаций CFH, CFI, MCP, C3, CFB или THBD [18, 23, 28, 31].

Заключение

В настоящее время у 70% пациентов с аГУС, как взрослых, так и детей, выявляется одна или несколько аномалий системы комплемента, у 30% пациентов с аГУС этиология остаётся неясной. Вполне ожидаемо, что процент пациентов в различных подгруппах варьирует от года к году в зависимости от стран и регистров.

Наследственный аГУС, неполная пенетрантность и генетическая изменчивость

При анализе родословных, приблизительно в 20%, наблюдаются семейные случаи заболевания [17, 18]. В случае семейного аГУС заболевание имеет аутосомно-рецессивный или доминантный тип наследования. Отсутствие семейной истории ГУС не исключает возможность генетической передачи заболевания. Случаи семейного аГУС наблюдаются у пациентов с мутациями системы комплемента, а также в группе неясной этиологии.

У пациентов с аГУС большинство мутаций являются гетерозиготными. Мутации *de novo* являются исключением, и та же мутация практически постоянно присутствует у одного из родителей, обычно здорового, пробанда [18]. Установлено, что пенетрантность комплемент-аГУС составляет примерно 50%, поскольку у половины членов семьи, не-

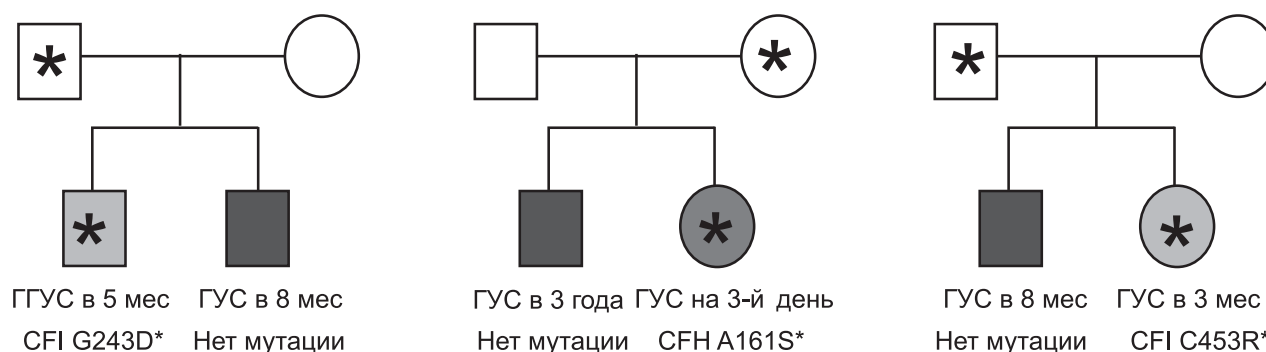


Рис.6. Неизвестные факторы риска развития аГУС могут быть связаны с идентифицированными мутациями: пример из трех семей. В 3 семьях у одного ребенка с аГУС имеет место мутации CFH или CFI, тогда как у сиблинга, также с аГУС, мутация не обнаружена. Таким образом, у двух сиблингов в каждой семье имеется, по крайней мере, один неустановленный фактор риска. Больные лица обозначены закрашенными символами. Носители мутации обозначены звездочкой. С любезного разрешения профессора R. Salomon (Hôpital Necker, Paris), E. Berard (Hôpital de l'Archet, Nice) и Г. Deschenes (Hôpital Robert Debre, Paris).

сущих мутацию, заболевание не манифестирует до 45 лет [20, 50]. Данная особенность наблюдается у всех мутаций, т.е. CFH, MCP, CFI [18, 38, 46, 85], CFB [80], C3 [18, 83, 84] и THBD [18, 45]. Таким образом, обнаружение мутации является скорее фактором риска заболевания, чем его непосредственной и единственной причиной. Кроме того, возраст начала заболевания и его тяжесть могут варьировать у членов семьи с одной и той же мутацией (рис. 5). Роль разнообразных полиморфизмов, как независимых или дополнительных факторов предрасположенности к аГУС, была продемонстрирована для генов, кодирующих CFH [18, 26, 85–87], MCP [26, 86], CFHR1 [88] или C4b-BP [89]. Эти вариации последовательности в человеческом геноме являются в основном результатом изменения одного азотистого основания (SNP), что может быть связано с изменением в белке аминокислоты, индуцируя частичное усиление или ослабление функции. Более 30 SNP локализованы в локусе RCA. К примеру, частота встречаемости гаплотипа CFH (CFH gtgt), определяемая четырьмя SNP, локализованными в SCR 1, 7, 11 и 16, и одного гаплотипа MCP (MCP ggagac), определяемого пятью SNP, локализованных в гене промоторе и интронном гене MCP, была значительным образом увеличена у пациентов по сравнению со здоровым контролем. Оказалось, что в некоторых семьях пробанд наследовал мутацию системы комплемента от одного родителя, а аллель, несущий полиморфизм CFH и/или MCP, – от другого родителя, в то время как здоровые носители мутации не наследовали полиморфизмы CFH и MCP, ассоциированные с аГУС [26, 85, 86]. Однако даже в тех случаях, когда происходит сочетание вместе неблагоприятных факторов риска, заболевание может не манифестировать вплоть до среднего возраста, что предполагает наличие триггера (такого как инфекция или бере-

менность), вызывающего, вероятно, повреждение эндотелиальной клетки, что необходимо для иницирования заболевания у лиц, неспособных контролировать активацию комплемента. Атипичный ГУС, таким образом, представляет мультифакториальное заболевание, возникающее в результате воздействия факторов внешней среды, инициирующих повреждение эндотелия, и генетических факторов (мутации и представляющие риск полиморфизмы), определяющих прогрессию заболевания.

На практике невозможно предсказать риск возникновения ГУС у членов семьи, имеющих ту же мутацию, что и пробанд. Еще одной проблемой является то, что в одной семье может отмечаться несколько генетических аномалий, ряд из которых неизвестны. Например, у трех семей из Педиатрического Регистра Франции у одного ребенка с аГУС имелась CFH или CFI-мутация соответственно, в то время как у его сиблинга, также страдающего аГУС, не было выявлено мутаций [17 + неопубликованные данные] (рис. 6). Это свидетельствует о том, что у пациентов и здоровых членов их семей могут иметь место не идентифицированные генетические факторы риска.

Корреляции генотип–фенотип

Вне зависимости от типа аномалии комплемента возраст начала заболевания у взрослых одинаков. У детей, напротив, возраст начала варьирует в зависимости от аномалии комплемента [17, 18]. Во французской педиатрической когорте начало заболевания в очень раннем возрасте отмечалось преимущественно у пациентов с мутациями CFH (в среднем 6 мес, от 3 дней до 3,6 года) или CFI (в среднем 2 мес, от 1 дня до 3,8 года), тогда как у детей с мутациями MCP не отмечалось начала заболевания до годовалого возраста (в среднем 4,6 года, от 1,6 до 11,3 года [17]). У пациентов из итальян-

Таблица 4

**Методы определения протеинов системы комплемента плазмы и мембран,
скрининг антител к фактору Н**

Белки комплемента плазмы или мембраны	Концентрация в плазме (мг/л) (–2 до + 2 SD) или экспрессия на мембране	Методика	Лаборатория	Интерпретация
C3	660–1250	Нефелометрия	Начальный базовый скрининг комплемента	Активное потребление компонентов комплемента при его активации по альтернативному пути, о чем говорят низкие уровни C3 и CFB плазмы. Часто наблюдается умеренное изолирование снижения уровня C3 при нормальном уровне CFB
CFB	93–380	Нефелометрия	Специализированная диагностика	Уровни CFH или CFI менее 60% от нормы соответствуют их количественной недостаточности
CFH	330–680 (международного стандарта нет)	Elisa (иммуноферментный анализ)	Специализированная диагностика	
CFI	40–80 (международного стандарта нет)	Elisa (иммуноферментный анализ)	Специализированная диагностика	
Анти-CFHAb	Скрининг	Elisa (иммуноферментный анализ)	Специализированная диагностика	Титр выражен в условных единицах (у.е.)
MCP	Средняя интенсивность флуоресценции (MFI)	FACS ^(a) с анти-MCP фикоэритрин конъюгированными антителами	Специализированная диагностика	У пациентов с гомозиготным дефицитом MCP экспрессия MCP не выявляется. MFI у пациентов с гетерозиготным дефицитом MCP – около 50% от нормального уровня

Примечание. (a) Обычно осуществляется с использованием периферических гранулоцитов или мононуклеарных клеток в образце крови с ЭДТА. Elisa – иммуноферментный анализ, ЭДТА – этилен-диамин тетра-уксусная кислота; FACS – клеточный сортер активации флуоресценции.

Таблица 5

Генетический скрининг системы комплемента

Ген	Локус	Метод выбора для скрининга мутаций	Количество экзонов
CFH	RCA, Chr 1q32	Метод прямого секвенирования	22
CFI	Chr 4q25	Метод прямого секвенирования	13
MCP	RCA, Chr 1q32	Метод прямого секвенирования	14
C3	Chr 19p13.3	Метод прямого секвенирования	42
CFB	Chr 6p21.3	Метод прямого секвенирования	18
THBD	Chr 20p11.2	Метод прямого секвенирования	1

Примечание. Chr, хромосома; CFH, фактор Н; CFHR1, фактор Н-связанный протеин 1; CFI, фактор I, MCP, мембранный кофакторный протеин; CFB, фактор В; THBD, тромбомодулин.

ского регистра наиболее раннее начало (от рождения до 1 года) отмечено у детей с мутациями CFH, C3 или THBD [18]. Таким образом, у большинства детей с мутациями CFH, CFI, C3 и THBD заболевание начинается до пятилетнего возраста. Напротив, у большинства детей с анти-CFH антителами (средний возраст 8,5 лет, от 8 мес до 14 лет, чаще всего от 7 до 11 лет) или мутациями MCP и у небольшого числа детей с мутациями THBD заболевание начиналось в позднем детском или подростковом возрасте (см. табл. 3) [17, 18, 37]. Исходы и прогноз в зависимости от аномалии системы комплемента указаны в разделе исходы и прогнозы.

Диагностические методы

Методы исследования системы комплемента приведены в табл. 4 и 5. За исключением определения плазменной концентрации C3 и C4 исследования системы комплемента требуют наличия специализированных лабораторий [61]. Список лабораторий,

выполняющих специализированные исследования системы комплемента, доступен в ссылках [38, 90]. Кроме случаев исследования экспрессии MCP на периферических лейкоцитах и скрининга мутаций, образцы крови необходимо взять до инфузии плазмы (ПИ) или плазмообмена (ПО). Нормальный диапазон значений для каждого белка должен быть определен для каждой методики в каждой лаборатории с использованием 100 здоровых доноров той же этнической принадлежности, что и пациенты. Основной проблемой является отсутствие международных стандартов для CFH и CFI. В дополнение к физиологической вариабельности концентрации CFH плазмы доза CFH представляет особую проблему, что объясняет различия результатов в разных лабораториях [61]. Определение уровней C3, C4, CFH, CFI и CFB плазмы, экспрессии MCP на мембранах лейкоцитов крови и скрининг анти-CFH антител являются обязательными и получение результатов необходимо в кратчайшие сроки.

Таблица 6

Атипичный гемолитико- уремический синдром у детей: возраст начала заболевания и концентрация С3 плазмы, как индикаторы аномалии комплемента, используемые при первичном скрининге

Возраст в дебюте	Аномалия комплемента, подлежащая скринингу в первую очередь
От рождения до <12 мес ± сниженный уровень С3	CFH, CFI, С3 мутации
> 1 года + нормальный уровень С3	Снижение экспрессии / мутация MCP
> 1 года + сниженный уровень С3	CFH, CFI, С3 мутации
7–11 лет ± сниженный уровень С3	Анти-CFH антитела

Примечание. CFH: фактор H, CFI: фактор I; MCP: мембранный кофакторный протеин.

У детей возраст начала указывает на необходимость выполнения конкретных генетических исследований (табл. 6): у пациентов с началом заболевания в возрасте до одного года в первую очередь необходимо производить скрининг CF, CFI и С3, вне зависимости от того, снижена концентрация С3 плазмы или нет. В случае начала заболевания в возрасте старше одного года и нормальной концентрации С3 требуется в первую очередь исключение мутации MCP. Учитывая тот факт, что анти-CFH-ГУС встречается, как правило, после семилетнего возраста и в раннем подростковом и подростковом периодах, приоритетным в этих возрастных группах является скрининг анти-CFH антител, особенно если снижена концентрация С3. Скрининг мутаций CFB и THBD необходим, если не выявлено мутаций CFH, CFI, MCP и С3, независимо от возраста начала заболевания. На рис. 7 отражена стратегия при генетическом скрининге

в зависимости от уровня С3, CFH и CFI плазмы и экспрессии MCP. Данная стратегия теоретически обоснована, хотя на практике выполнение её довольно затруднительно.

Несколько важных тезисов: 1). Нормальный уровень С3 и низкий уровень С4 плазмы указывают на активацию альтернативного пути в жидкую фазу. Очень низкие уровни С3 и CFB являются показателями чрезмерной активации альтернативного пути, умеренно сниженный уровень С3, при нормальном уровне CFB, отражает умеренную активацию в жидкую фазу. 2). Нормальные уровни С3 и CFB не исключают аномалию системы комплемента с нарушением регуляции его активации на поверхности клетки. 3). Определения уровня концентрации белков системы комплемента в плазме недостаточно, и у любого пациента с аГУС необходимо выполнение генетического анализа, даже при нормальных уровнях С3, CFH, CFI

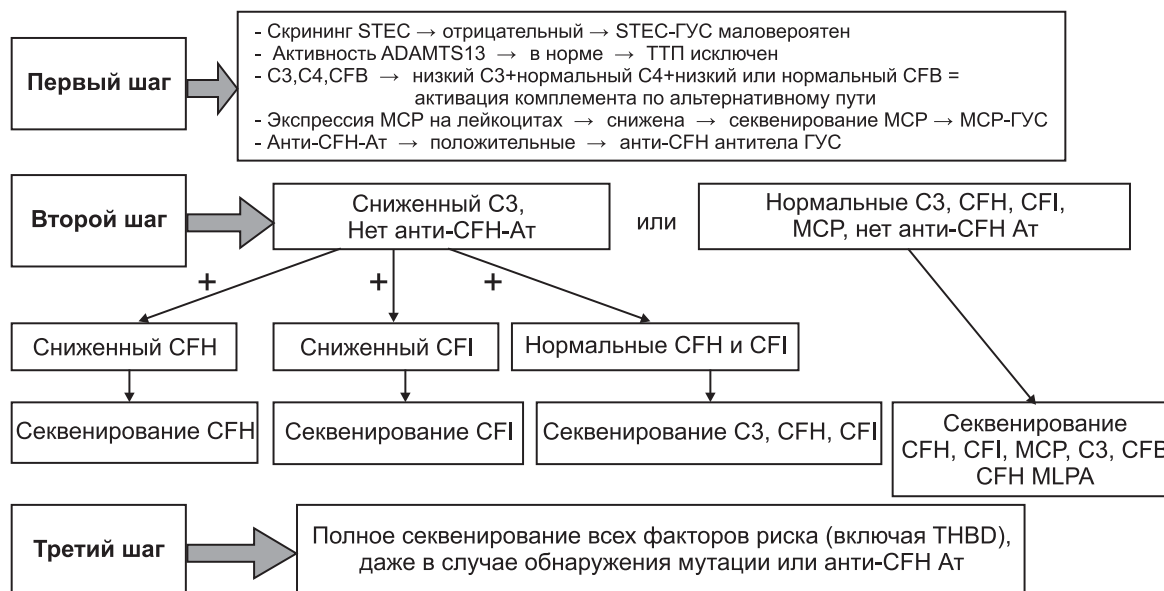


Рис. 7. Стратегия скрининга аномалий системы комплемента при аГУС. Данные о концентрации протеинов системы комплемента в плазме указывают ген, подлежащий исследованию в первую очередь, и объективизируют генетический скрининг. Важно: 1). Уровень С3 может быть низким, несмотря на нормальные уровни CFH или CFI у пациентов с мутациями CFH или CFI соответственно. 2). У пациентов с выявленным посредством MLPA гибридным CFH уровни С3 и CFH плазмы находятся в норме. STEC: Шига-токсин, продуцирующая E.coli; ADAMTS 13: Дезинтегрин и металлопротеиназа с последовательностью тромбоспондина типа 13 (A Desintegrin And Metalloproteinase with a ThromboSpondin type 1 motif, member 13); CFH: фактор H; CFI: фактор I; CFB: фактор В; MCP: мембранный кофакторный протеин; THBD: тромбомодулин. MLPA – multiplex ligation dependent probe amplification.

и CFB плазмы и экспрессии MCP. 4). Однако информация об уровне в плазме белков системы комплемента показывает исследователю, на какой ген проводить скрининг в первую очередь (см. рис. 7), и помогает ему подтвердить достоверность генетического скрининга. Например, в случае низкого уровня CFI и не обнаруженной мутации CFI результаты секвенирования анализируются повторно, а при необходимости осуществляется повторное секвенирование с целью поиска пропущенной мутации; если уровень C3 низкий, а уровни CFH и CFI нормальные и антитела к CFH не обнаружены, необходимо производить поиск мутаций C3, а затем CFB; если у пациента имеется мутация MCP в сочетании с низким уровнем C3, необходимо производить поиск другой мутации, помимо MCP. 5). Уровни C3 и CFH плазмы не изменены у пациентов с гибридным CFH, выявляемым только посредством MLPA, методом, показанным в наше время всем пациентам с аГУС неясной этиологии. 6). Так как мутации обнаружены в разных участках различных генов, оправдан скрининг всех экзонов. 7). Учитывая, что, по крайней мере, 10% пациентов имеют мутации двух и более регуляторов системы комплемента, а у некоторых имеется мутация в дополнение к наличию анти-CFH антител, обнаружение одной му-

тации или анти-CFH антител не исключает необходимости исследования всех генов, хотя специфическая роль каждой аномалии системы комплемента в исходе заболевания до конца не ясна. 8). Скрининг мутаций и анти-CFH антител является обязательным перед трансплантацией, в особенности у пациентов, наблюдаемых в течение длительного времени и планируемых на трансплантацию (см. раздел Трансплантация). 9). Функциональное последствие каждой генетической аномалии должно быть определено *in vitro* путем мутагенеза, если оно уже не определено [61]. Взаимодействие между практикующим врачом и исследователем, работающим в специализированной лаборатории, касательно патогенности мутаций (доказано/возможно/маловероятно/неизвестно), является плодотворным и должно быть настоятельно рекомендовано.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Комплемент-аГУС необходимо дифференцировать от других форм ГУС и от ТТП. Возраст начала заболевания (рис. 8), семейный анамнез, обстоятельства и клиническая картина являются особенно информативными у детей, в то время как у взрослых клинические проявления могут быть менее очевидными (табл. 7). В настоящее время для

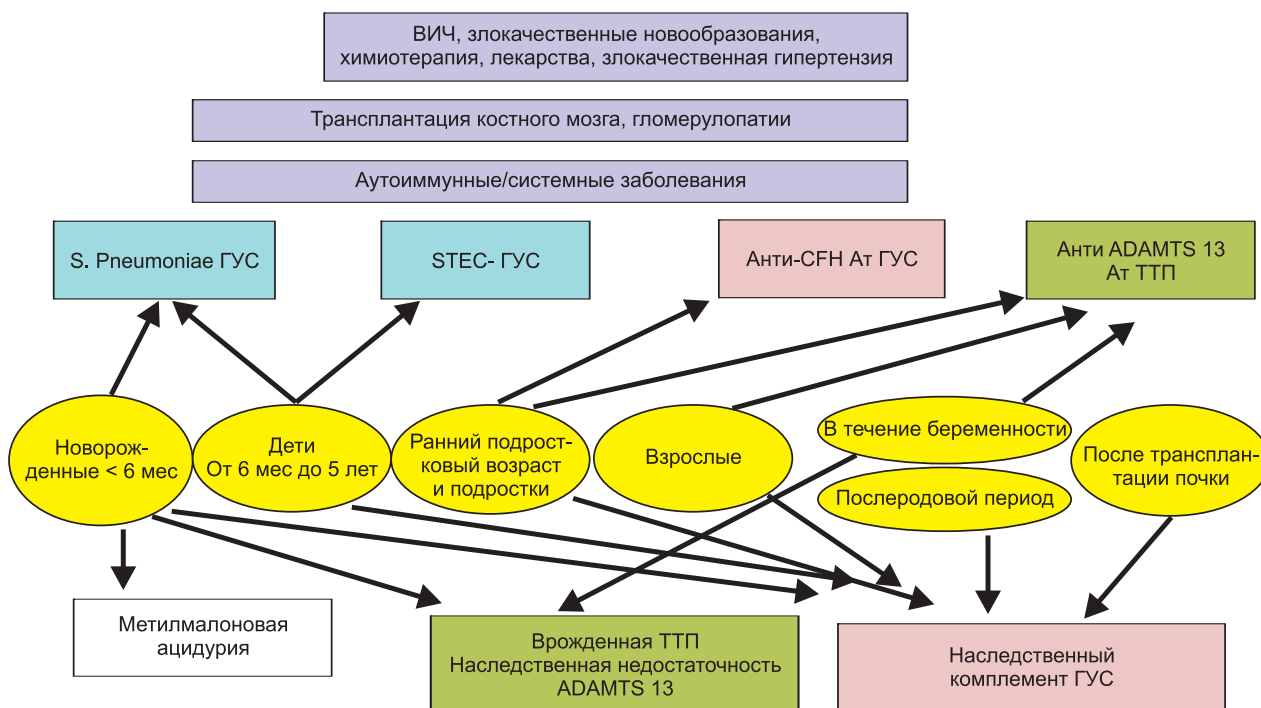


Рис. 8. Различные подгруппы ГУС и ТТП в соответствии с возрастом начала заболевания. Розовые стрелки и ячейки: комплемент ГУС; зеленые стрелки и ячейки: ТТП; верхняя линия: иммунные ГУС и ТТП; нижняя линия: наследственные ГУС и ТТП. На рисунке также отражены два основных индуцированных инфекцией ГУС (голубые стрелки и ячейки) и различные причины вторичного атипичного ГУС (фиолетовые ячейки) в зависимости от возраста. ГУС: гемолитико-уремический синдром; ТТП: тромботическая тромбоцитопеническая пурпура; ВИЧ: вирус иммунодефицита человека; STEC: E.coli, продуцирующая шига-токсин; ADAMTS 13, дезинтегрин и металлопротеиназа с последовательностью тромбоспондина типа 1, 13.

Таблица 7

Клинические проявления различных подгрупп гемолитико-уремического синдрома и тромботической тромбоцитопенической пурпуры, исследования, используемые для подтверждения диагноза

Возраст дебюта и клинические проявления	Вероятный диагноз	Исследования для подтверждения диагноза
Неонатальный период Тяжелая желтуха Моча цвета портвейна без макрогематурии Генетически родственные семьи или схожие симптомы, или неонатальная смерть у сибсов/сиблингов	Врожденная ТТР (синдром Апшоу–Шульмана)	Дефицит ADAMTS 13 (<10%) без анти-ADAMTS 13 антител. Мутация <i>ADAMTS13</i> (аутосомно-рецессивная)
Неонатальный период <6 мес Недостаточная прибавка массы тела, трудности с кормлением, гипотония ± задержка развития. Генетически родственные семьи	ГУС ассоциированный с метилмалоновой ацидурией	Гипергомоцистеинемия, гипометионинемия, метил-малоновая ацидурия. Мутация <i>MMACHC</i> (аутосомно-рецессивная)
<2 лет Лихорадка Инвазивная инфекция <i>S.pneumoniae</i> (доказанная или подозреваемая): пневмония, менингит, септицемия, в особенности в случае эмпиемы или субдурального абсцесса	ГУС связанный с <i>S.pneumoniae</i>	Ложноположительный тест Кумбса. Положительный рост культуры (кровь, ликвор) или ПЦР. Положительная реакция активации Т-лимфоцитов (экспозиция антигенов Томсен–Фриденрейха на красных клетках крови) подтверждают диагноз
> 6 месяцев до 5 лет Диарея ± мелена в течение последних 2 нед. Эндемичные регионы по STEC или <i>Shigella dysenteriae</i>	STEC-ГУС (<i>Shigella dysenteriae</i> ГУС в эндемичных регионах)	Анализ кала или ректальных отпечатков: посев на STEC (MacConkey для штаммов 0157:H7); ПЦР сыворотки на Stx: анти-ЛПС антитела против наиболее распространенных серотипов в данном регионе
Подростки и взрослые Лихорадка Признаки поражения центральной нервной системы Отсутствие или умеренное поражение почек. Аутоиммунные состояния (СКВ, АФС, тиреоидит)	Иммунная ТТП	Дефицит ADAMTS 13 (<10%) с анти-ADAMTS13 антителами
От рождения до подросткового и взрослого возраста Отсутствие диареи в продромальном периоде или продромальная диарея при отсутствии следующих симптомов: - возраст <6 мес или > 5 лет - скрытое начало - рецидив ГУС - подозрение на предшествующий ГУС - предшествующий неуточненный ГУС - посттрансплантационный ГУС - ГУС, связанный с беременностью (послеродовой) - несинхронный наследственный ГУС	Комплемент-аГУС	Полное исследование системы комплемента

Примечание. ГУС: гемолитико-уремический синдром; ТТП: тромботическая тромбоцитопеническая пурпура; ADAMTS13: А Де-зинтегрин и металлопротеиназа с тромбоспондином типа 1 13; MMACHC: метилмалоновая ацидурия и гомоцистинурия; ПЦР: полимеразная цепная реакция; STEC: *E. coli*, продуцирующая Шига-токсин; STX: шигаподобный токсин; LPS: липополисахарид.

большинства пациентов доступно биологическое подтверждение диагноза [90, 91].

У новорожденных и детей в возрасте до 6 мес, комплемент-ГУС является диагнозом первой очереди, однако пневмококк-индуцированный ГУС также требует незамедлительной диагностики и лечения [92–94], тогда как врожденные наследственные ТТР и метилмалоновая ацидурия – оба – чрезвычайно редкие заболевания – являются альтернативными диагнозами и требуют специальных методов диагностики и лечения. У детей в возрасте от 6 мес до 5 лет также необходима незамедлительная диагностика пневмококк-индуцированного ГУС. Постдиарейный STEC-ГУС значительно преобладает в этой возрастной группе, но за ним по частоте следует комплемент-ГУС. У детей подросткового возраста и у подростков в боль-

шинстве случаев встречается комплемент-ГУС, преимущественно МСР-ГУС и с анти- CFH ГУС. Интересно, что для этого возраста также типично развитие приобретенной ТТР, обусловленной анти-ADAMTS13 антителами [95] (рис. 8). У взрослых вторичный аГУС или иммунная ТТР могут иметь общие причины, такие как аутоиммунные заболевания [системная красная волчанка (СКВ) или антифосфолипидный синдром (АФС)]. (см. рис. 8). Беременность может являться триггером как ГУС, так и ТТР, хотя ТТР, обусловленная беременностью, проявляется в основном во втором и третьем триместрах, а ГУС, связанный с беременностью, развивается в основном в послеродовом периоде [39]. ТТР и ГУС, как правило, имеют различную клиническую картину, с превалированием неврологической симптоматики в случае ТТР

Таблица 8

**Обследования, рекомендованные у пациентов с верифицированным аГУС,
адаптировано из [90]**

	Обследования
1. STEC-инфекция	Анализ кала и ректальных мазков: посев на STEC (MacConkey для 0157:H7); ПЦР наStx. Сы- воротка: анти-ЛПС антитела к наиболее распространенным серотипам в данной местности
2. Нарушения регуляции си- стемы комплемента	C3, C4 (плазма / сыворотка) Фактор H, фактор I, фактор В (плазма / сыворотка) Антитела к фактору H MCP (экспрессия на поверхности полинуклеарных или моноклеарных лейкоцитов, выявлен- ных с помощью FACS) Анализ мутаций генов фактора H, фактора I, MCP, C3, фактора В
3. Классификация наслед- ственной или приобретенной недостаточности ADAMTS13	Активность или количество ADAMTS13 плазмы (ИФА) $\pm$ ингибитор
4. Метаболизм кобаламина: метилмалоновая ацидурия	Хроматография аминокислот плазмы (высокий уровень гомоцистеина, низкий метионина); хроматография органических кислот мочи (метилмалоновая ацидурия) $\pm$ анализ мутаций в гене <i>MMACHC</i>
5. ВИЧ	Серология
6. Беременность, HELLP- синдром	Тест на беременность, ферменты печени, обследование как в пункте 2 и 3
7. Другие причины	Антинуклеарные антитела, волчаночный антикоагулянт, антифосфолипидные антитела

STEC: Шига-токсин, продуцирующая *E.coli*; STX: шигаподобный токсин; ПЦР: полимеразная цепная реакция; ADAMTS13: А де-
зинтегрин и металлопротеиназа с последовательностью тромбоспондина типа 1, 13; ВИЧ: вирус иммунодефицита человека;
HELLP: гемолиз, повышенный уровень печеночных ферментов, низкий уровень тромбоцитов; MCP: мембранный кофакторный
протеин; FACS: клеточный сортер активации флюоресценции; MMACHC: метилмалоновая ацидурия и гомоцистинурия; ИФА:
иммуносорбентный ферментный анализ.

и с преимущественным поражением почек в слу-
чае ГУС, хотя может отмечаться перекрест сим-
птомов, и во всех случаях ТТР с неподтвержден-
ной недостаточностью ADAMTS13 необходимо
подразумевать комплемент-ГУС.

**Пациенты с установленным аГУС нужда-
ются в полном биологическом обследовании
(табл. 8).**

1). Исследование на STEC-инфекцию в дебюте
ГУС необходимо у всех пациентов, в том числе у
пациентов с аГУС, так как возможна нетипичная
клиническая картина STEC-ГУС (необычный воз-
раст начала или отсутствие диареи).

2). У всех пациентов с подозрением на аГУС не-
обходимо определение активности ADAMTS13, по-
скольку проявления аГУС и ТТР могут быть схо-
жими. Кроме того, имеются данные о сочетании
мутации CFH и полной наследственной недоста-
точности ADAMTS13 [96]. Образцы крови необхо-
димо забирать до ПИ и ПО. При диагностике ТТР
значимой является только снижение активности
ADAMTS13 ниже 10% от нормы. В настоящее вре-
мя с помощью методики Elisa возможно определе-
ние концентрации ADAMTS13 в плазме в течение
менее чем 24 ч [97]. Список лабораторий, опреде-
ляющих ADAMTS13, указан в [38, 90].

3). Скрининг нарушения метаболизма кобала-
мина (гомоцистинурия с метилмалоновой ациду-
рией) является обязательным у всех детей с аГУС.

У пациентов с неонатальной формой этой внутри-
клеточной аномалии метаболизма витамина В₁₂,
при развитии ГУС отмечается чрезвычайно высо-
кий уровень смертности, обусловленный полиор-
ганной недостаточностью [12, 14]. Рекомендация
выполнять диагностические тесты на это заболева-
ние у всех детей с аГУС является результатом со-
общения о нескольких случаях умеренной метил-
малоновой ацидурии без неврологической симпто-
матики, выявленной у пациентов с аГУС в позднем
детском периоде. Исход подобных случаев как в от-
ношении ГУС, так и в отношении метаболическо-
го заболевания, при постоянной терапии В₁₂ пред-
ставляется благоприятным [13]. Следует отметить
также, что сообщается о сочетании метилмалоно-
вой ацидурии с мутацией MCP [98] или CFH [99],
что еще раз подчеркивает мультифакториальную
природу аГУС.

4). Взрослых с аГУС необходимо систематиче-
ски обследовать на ВИЧ-инфекцию и аутоиммун-
ные заболевания (см. табл. 8).

5). Женщины с HELLP-синдромом или послеро-
довым ГУС, а также пациенты с пост транспланта-
ционным ГУС требуют обследования системы ком-
племента. У пациентов с ВИЧ-аГУС или ГУС по-
сле трансплантации костного мозга не выявлялось
дисфункции комплемента, в то время как у 36%
женщин с HELLP-синдромом [100], у 86% жен-
щин с ГУС, ассоциированным с беременностью
[39], и у 29% пациентов, с de novo диагностиро-

ванным ГУС после трансплантации почки [101], были обнаружены мутации системы комплемента. Примечательно, что мутации системы комплемента также были выявлены у 18% пациентов с СКВ и/или АФС, у которых развивалась преэклампсия, а также у 8,5% пациентов с преэклампсией и отсутствием данных в пользу аутоиммунного заболевания [102]. Частота встречаемости предсуществующих аномалий системы комплемента в случаях аГУС, осложняющего течение злокачественной гипертензии, не исследовалась.

ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ И ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Выявление мутации *de novo* чаще является исключением, и при обследовании одного из родителей пробанда, как правило, выявляется мутация. Вероятность наследования мутации сиблингами и детьми пробанда составляет 50%. Однако, учитывая тот факт, что пенетрантность заболевания составляет примерно 50%, а возраст начала и клиническая картина заболевания зачастую варьируют у пациентов из одной семьи с одинаковой мутацией, определение риска развития заболевания и его исходов у представителей группы риска представляется несоизмеримо трудной задачей. При генетическом консультировании необходимо также принимать во внимание и то, что ГУС может являться результатом множества генетических факторов, некоторые из которых известны, а некоторые нет. Выявление одного фактора не исключает этиологической роли другого, на сегодняшний день ещё неизвестного. Другими словами, также трудно быть уверенным в том, что индивидуум не имеет риска развития ГУС, как и быть уверенным, что он этот риск имеет.

Несмотря на эти оговорки, будущим родителям и взрослым, страдающим этим заболеванием или находящимся в группе риска, необходимо рекомендовать генетическое консультирование. Возможна пренатальная диагностика. Пренатальной диагностике должно предшествовать определение мутации(й). Кроме того, необходимо определение функциональных последствий мутации для того, чтобы быть уверенным, что данная мутация действительно представляет высокий риск развития заболевания. Однако то, что справедливо для здоровых членов семьи с мутацией, справедливо и для плода, и прогнозирование риска развития аГУС у плода после рождения является чрезвычайно трудной задачей, даже в случае высокопатогенных мутаций. Методом выбора может быть предимплантационная генетическая диагностика.

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ, ВКЛЮЧАЯ ЛЕЧЕНИЕ

Поддерживающая терапия

Произошедший прогресс в методах интенсивной терапии и диализа объясняет снижение смертности, особенно у маленьких детей. На практике любой пациент с подозрением на аГУС должен быть переведен в специализированный центр (нефрологический или, если это необходимо, интенсивной терапии), где лечение острой почечной недостаточности в сочетании с артериальной гипертензией, различные техники диализа и плазмообмена (ПО) являются повседневной практикой.

Несмотря на то, что целью данного обзора не является рассмотрение тактики ведения острой почечной недостаточности, некоторые особенности следует упомянуть:

1). Инфузия тромбоцитарной массы противопоказана, поскольку может значительно ухудшать течение ТМА, за исключением пациентов с кровотечением (что нехарактерно) или в случае планирования хирургического вмешательства при высоком риске кровотечения у пациента с тяжелой тромбоцитопенией (тромбоциты $<30\,000/\text{mm}^3 \times 10^9/\text{л}$). 2). Сосудистый доступ осуществляется в большинстве случаев посредством постановки центрального катетера, позволяющего проведение гемодиализа и ПО: выбор вены (бедренной, подключичной или внутренней яремной) зависит от возраста пациента и практики конкретного учреждения. Постановка двухходового катетера должна выполняться опытным врачом. Бережное отношение к периферическим и центральным венам (не использовать лигатуры) является чрезвычайно важным у этих пациентов, учитывая высокую вероятность необходимости длительного сосудистого доступа для гемодиализа и ПО.

Учитывая частоту рецидивов, провоцируемых инфекциями, клиницисты должны иметь настороженность в отношении симптомов инфекций и при необходимости лечить их. Данные о провоцировании ГУС вакцинацией неубедительны. Положительные стороны вакцинации, в особенности против гриппа (сезонный и H1N1, с использованием вакцины без адьюванта), скорее всего, перевешивают возможный риск.

Плазмотерапия

Плазмотерапия оставалась лечением первой очереди пациентов с аГУС до 2010 г., и основывалась в большей степени на мнении экспертов, чем на результатах клинических исследований [31, 90, 91, 103]. На сегодняшний день не выполнялось проспективных исследований. При ретроспективном

анализе данных [17, 18] неблагоприятный исход в отношении почек может быть обусловлен запоздлой, недостаточной или слишком непродолжительной плазмотерапией. В вирус-инактивированной свежемороженой плазме (СЗП) содержится нормальное количество CFH, CFI, CFB и C3. ПО удаляет мутантные CFH, CFI, CFB и C3, анти-CFH антитела и другие триггеры дисфункции эндотелия и гиперагрегации тромбоцитов, а возмещение объема посредством СЗП привносит функционально полноценные белки. Кроме того, ПО предотвращает перегрузку объемом и сердечную недостаточность в случаях инфузии большого количества СЗП. Он также предотвращает гиперпротеинемию, развивающуюся при инфузии больших количеств плазмы несколько раз в неделю.

Плазмотерапия у пациентов с мутацией CFH

В целом, у 63% пациентов с мутацией CFH, получавших плазмотерапию в какой-либо форме (инфузии плазмы или плазмообмен), по данным Регистра Италии, отмечался положительный ответ на плазмотерапию (полный или частичный – гематологическая ремиссия и последствия со стороны почек). Однако процент случаев полного выздоровления на фоне плазмотерапии составил только 5%, тогда как процент случаев прогрессирования заболевания до терминальной почечной недостаточности или смертельного исхода составил 37% [18]. Двенадцать наблюдений, в основном у детей, показывают, что раннее начало интенсивной плазмотерапии может вылечить ГУС, а продолжительная плазмотерапия предотвращает рецидивы и прогрессирование до терминальной почечной недостаточности (ТПН) у пациентов с мутацией CFH [17, 103–115]. Эти пациенты получали ПО (40–60 мл/кг с замещением СЗП) или ПИ (10–15 мл/кг) в острую фазу, большинство из них ежедневно в течение, по крайней мере, 5 дней, а в ряде случаев до 2 нед, с постепенным урежением до длительной поддерживающей плазмотерапии (ПО или ПИ еженедельно или каждые 2–4 нед). У большинства пациентов отмечались рецидивы, связанные с инфекциями, с которыми удалось справиться интенсификацией плазмотерапии. У десяти из двенадцати пациентов функция почек была сохранна через 1–6 лет наблюдения после плазмотерапии, но у двух после 4 лет [107] и 7 лет [115] развилась ТПН, что демонстрирует неопределенность в отношении того, может ли благоприятный эффект плазмотерапии поддерживаться на протяжении десятилетий. С другой стороны – у большинства пациентов, получавших плазмотерапию, только в период обострения забо-

левания отмечалось развитие ТПН или смерти в течение менее одного года [103, 113, 116–118]. Эффект, оказываемый плазмотерапией, может различаться в зависимости от генотипа. Ряд наблюдений позволяют предположить, что использование ПО может оказаться предпочтительнее, чем ПИ, у пациентов с нарушением функции мутантного CFH (мутации 2-го типа), возможно потому, что в ходе ПО происходит удаление нефункционирующего CFH [113, 114].

Плазмотерапия у пациентов с мутацией CFI

Только у 25% пациентов с мутацией CFI, получавших плазмотерапию, по данным Регистра Италии, отмечался положительный эффект, а у 75% заболевание прогрессировало с развитием ТПН или смерти [18]. У пяти пациентов с мутацией CFI (три из них – с ассоциированными факторами риска), получавших ПО или ПИ [36, 77, 103, 119], в острую фазу отмечалась полная или частичная ремиссия. У всех пациентов возникли рецидивы и у всех, за исключением одного, в течение нескольких недель или месяцев развилась ТПН. Для того, чтобы подтвердить эффект плазмотерапии у пациентов с мутацией CFI, а также роль ассоциированных мутаций в ответе на плазмотерапию, необходимо большее число пациентов.

Плазмотерапия у пациентов с мутацией MCP

Так как MCP не является циркулирующим протеином, у пациентов с MCP не приходится ожидать положительного эффекта плазмотерапии. По крайней мере у 90% пациентов отмечают ремиссии после развития обострений, независимо от того, получали они плазмотерапию или нет [17, 18, 21]. Тем не менее, при обострениях ГУС процедура ПО применяется самым активным образом для удаления токсичных факторов, таких как факторы агрегации/триггеры эндотелиального повреждения. Долговременные ПО, как представляется, не имеют преимуществ у пациентов с MCP-ГУС [120].

Плазмотерапия у пациентов с мутациями C3, CFB или THBD

Данные о пользе плазмотерапии у пациентов этих подгрупп мало документированы. У 57% пациентов с мутацией C3 и у 88% с мутацией THBD, получавших плазмотерапию, по данным Регистра Италии, отмечен ответ на терапию (полная или частичная ремиссия, гематологическая ремиссия с осложнениями со стороны почек), и у 43% и 13% пациентов соответственно отмечалось прогрессирование с развитием ТПН или летального исхода

[18]. Сообщается о развитии ремиссии у 2 пациентов с мутацией С3 [84, 121] и у 3 пациентов с мутацией CFB [80–82] на фоне терапии ПО или ПИ.

Плазмотерапия и иммуносупрессивная терапия у пациентов с аГУС с анти-CFH антителами.

Плазмообмен с удалением антител является терапией первой линии у пациентов с ГУС, индуцированным анти- CFH антителами. Однако после прекращения сеансов ПО часто вновь происходит нарастание титра антител, и часто развивается рецидив ГУС. В связи с этим рекомендуется комбинация с иммуносупрессивной терапией и с использованием глюкокортикостероидов и азатиоприна, микофенолат мофетила, внутривенных циклофосфамида или анти-CD20 [37, 68, 72, 122–124]. Длительность плазмотерапии и выбор иммуносупрессивного препарата в настоящее время не регламентированы. В обоих случаях следует руководствоваться динамикой титра анти-CFH антител. Высокий титр антител коррелирует с риском рецидивов, которые, в свою очередь, увеличивают риск почечных осложнений [37].

Практические рекомендации

Так как на момент манифестации аГУС информация о системе комплемента и ADAMTS13 обычно отсутствует, по мнению экспертов, рекомендуется эмпирическое начало плазмотерапии в максимально ранние сроки, желательно в первые 24 ч [90, 91, 125]. Терапией первой линии должен являться ПО, с обменом до 1,5 л плазмы (60–75 мл/кг) за сеанс с замещением СЗП. В случае невозможности выполнения ПО в первые 24 ч госпитализации, при отсутствии у пациента перегрузки объемом и/или гипертензии, а также симптомов сердечной недостаточности, целесообразно выполнение ПИ (10–20 мл/кг).

ПО должен выполняться ежедневно до нормализации уровня тромбоцитов, ЛДГ, гемоглобина и отчетливого улучшения функции почек в течение нескольких дней. Персистирование гемолиза или отсутствие значимого улучшения функции почек после 3–5 ежедневных сеансов ПО должно быть расценено как критерий неконтролируемой ТМА, даже в случае нормализации уровня тромбоцитов (тем более, если тромбоцитопения сохраняется) и является показанием к продолжению ежедневных сеансов ПО или, по последним данным, переходу на терапию экулизимабом (см. раздел Ингибиторы системы комплемента: новые методы лечения в 2010–2011 гг.). В случае успеш-

ного контроля заболевания ежедневными ПО последующая рекомендованная частота проведения ПО/ПИ составляет пять раз в неделю в течение 2 нед и три сеанса в неделю в течение последующих 2 нед. В дальнейшем частота проведения сеансов плазмотерапии определяется индивидуально, в соответствии с характером течения заболевания, характером и динамикой выявленного фактора риска. Выявление мутации MCP позволяет отказаться от плазмотерапии. Для пациентов с мутациями CFH, CFI, С3 или CFB выбор конкретного метода лечения (ПО/ПИ), а также интервал между сеансами определяются в индивидуальном порядке. У пациентов с мутацией CFH, а также, возможно, и у пациентов с мутацией CFI в комбинации с другими аномалиями системы комплемента, а также с мутациями С3 или CFB, плазмотерапию, с высокой долей вероятности, необходимо будет продолжать постоянно. Тем не менее, у пациентов с отсутствием проявлений ГУС на фоне постепенно, в течение нескольких месяцев или лет, уменьшения частоты сеансов ПО/ПИ до одного или менее раз в месяц, как правило, обсуждается попытка отмены плазмотерапии. В случае присоединения инфекции необходим тщательный биологический контроль для ранней диагностики и лечения возможного рецидива интенсификацией плазмотерапии с проведением ежедневных сеансов.

Ограничения в плазмотерапии

Ряд трудностей, касающихся материально-технического обеспечения, может ограничить возможность выполнения ПО в течение длительного времени. Для выполнения ПО необходимо наличие квалифицированного персонала, особенно при проведении плазмотерапии у детей [126, 127]. В случае отсутствия у пациента артериовенозной фистулы, необходима постановка центрального венозного катетера, схожего с тем, который используется для проведения гемодиализа, что увеличивает риск центрального венозного тромбоза, особенно у детей, и инфекционных осложнений. У ряда пациентов развиваются анафилактические реакции на СЗП, что может потребовать прекращения любой формы плазмотерапии.

Трансплантация почки: показания, риски и новые проблемы и решения

Риск рецидива аГУС после трансплантации в зависимости от аномалии комплемента

Теоретически любой пациент с аГУС, течение которого осложнилось ТПН, является потенциальным кандидатом на трансплантацию почки. Одна-

ко общий риск рецидива аГУС после трансплантации почки составляет 50%, а риск отторжения трансплантата у пациентов с рецидивом составляет 80–90% [18, 128–131] (см. табл. 3). У детей сообщается также о высоком риске отторжения трансплантата вследствие артериального тромбоза [17]. Риск посттрансплантационного рецидива аГУС у пациентов с мутацией CFH составляет 75–90%, у пациентов с мутацией CFI – 45–80% и у пациентов с мутацией C3 – 40–70% [83, 131]. Три пациента с мутацией CFB [80, 81] и один с мутацией THBD [45] после трансплантации почки – потеряли трансплантат в связи с рецидивом. Напротив, низкий риск рецидива (от 0% [18] до 15–20% [131]) отмечается у пациентов с мутацией MCP, поскольку, с логической точки зрения, трансплантат несёт MCP белок без мутации. Вариабельность риска посттрансплантационного рецидива, например, у пациентов с мутациями CFI, C3 или MCP, должна интерпретироваться в соответствии с современными представлениями о широком распространении ассоциированных генетических факторов риска. Так как более чем у половины носителей мутации CFI, как показано, имеются дополнительные факторы предрасположенности к аГУС, то риск рецидива у пациентов с изолированными мутациями CFI должен быть пересмотрен [28]. С этой же точки зрения, несколько пациентов с мутацией MCP, у которых сообщается о посттрансплантационном рецидиве, должны были бы быть обследованы на наличие аномалий системы комплемента, ответственных за рецидив.

Посттрансплантационный рецидив у пациентов с CFH мутациями обычно отмечается в очень ранние сроки – в течение первых дней или первого месяца в половине случаев и между вторым и шестым месяцем у остальных больных (данные, полученные из ссылок в [129]). Однако у ряда пациентов рецидив развивается лишь через несколько лет. Наиболее вариабелен период времени до рецидива, как представляется, у пациентов с мутацией CFI – он возникает или в течение первых дней после трансплантации, или после нескольких месяцев или даже лет [129, 132]. Клиническая картина рецидива иногда не соответствует развернутой классической картине ГУС, а проявляется массивной протеинурией и прогрессирующей потерей функции трансплантата без гемолиза и тромбоцитопении, с признаками ТМА при биопсии трансплантата. В большинстве случаев нелеченый рецидив приводит к утрате функции трансплантата, что обычно происходит в течение первого года после трансплантации.

Риск посттрансплантационного рецидива у пациентов с анти-CFH антителами в достаточной

мере не документирован, но можно ожидать развитие рецидива при наличии высокого титра антител на момент трансплантации. Снижение уровня анти-CFH антител с использованием ПО и терапии ритуксимабом позволили успешно произвести трансплантацию у двух пациентов [37, 122, 133]. Имеются публикации о выполнении трансплантации без последующих рецидивов у пациентов с анти-CFH антителами в отсутствии специфической терапии [71, 134]. Однако претрансплантационный скрининг анти-CFH антител или определение их титра не были представлены в этих наблюдениях. Определение риска посттрансплантационного рецидива осложняется тем, что у пациентов с анти-CFH антителами также могут выявляться мутации CFH, CFI, MCP или C3 [71].

Риск рецидива также существует у пациентов без мутаций и анти-CFH антител, хотя он достоверно не установлен.

Трансплантация от живых родственников не рекомендуется

Принимая во внимание тот факт, что существует риск развития отторжения трансплантата в связи с рецидивом ГУС, родственную трансплантацию почки следует считать противопоказанной у пациентов с мутациями CFH, CFI, CFB, C3 или THBD, неоднозначной – у пациентов с необъяснимыми случаями аГУС и спорной – для пациентов с мутацией MCP. Также необходимо принимать во внимание риск развития аГУС после трансплантации у донора. Есть сообщение о развитии ГУС у четырёх доноров в сроки от 3 нед до 10 мес после операции [129]. Впоследствии у одного из доноров и его реципиента была обнаружена мутация CFH. Учитывая неполную пенетрантность мутации, роль полиморфизма генов системы комплемента, а также генетическую вариабельность членов одной семьи, невозможно со стопроцентной уверенностью заявить об отсутствии риска аГУС у родственных доноров.

Профилактика/лечение рецидивов аГУС после трансплантации почек

Часто до трансплантации, в связи с гипертензией или продолжающимся гемолизом и тромбоцитопенией, выполняется билатеральная нефрэктомия. К сожалению, это не уменьшает риск посттрансплантационного рецидива аГУС [17].

Отказ от ингибиторов кальциневрина

Ряд исследователей предположили, что отказ от применения ингибиторов кальциневрина, обладающих эндотелиальной токсичностью, может оказать

ся полезным [135], в то время как результаты других – оказываются противоречивы [128, 129, 131]. Одним из объяснений этого может являться то, что схемы лечения, не включающие кальциневрин, часто используют сиролимус, который, как показано в настоящее время, оказывает токсическое действие на эндотелий, через подавление VEGF [7–11]. Учитывая эти данные, а также повышение риска отторжения при использовании схем, не включающих ингибиторы кальциневрина, аГУС сам по себе не является противопоказанием к использованию ингибиторов кальциневрина [125].

Плазмотерапия для профилактики или лечения рецидива аГУС после трансплантации почки

При анализе длительных наблюдений большое количество пациентов во время рецидивов получали ту или иную форму плазмотерапии [17, 128–131]. Однако так как время начала плазмотерапии, её вариант (ПО или ПИ), введенный или замененный объем СЗП, частота и продолжительность сеансов значительно различались, оценить эффект плазмотерапии сложно. Тем не менее, по данным большинства исследований, плазмотерапия во время рецидива часто не способна спасти функцию почки и предотвратить потерю трансплантата [128–131]. Поэтому в настоящее время рекомендуется превентивная плазмотерапия [125]. Как и для плазмотерапии, рекомендованной для пациентов с аГУС и нативными почками, следует провести один сеанс ПО непосредственно перед трансплантацией, инфузию СЗП во время трансплантации и продолжить сеансы ПО ежедневно в течение, по крайней мере, 5 дней, с последующим уменьшением количества сеансов до 5 в неделю в течение 2 нед, затем до 3 сеансов в неделю в течение 2 нед, и последующим постепенным уменьшением их числа в зависимости от особенностей течения данного клинического случая (рис. 9). Насколько нам известно, превентивная плаз-

терапия оказалась успешной для профилактики рецидивов у десяти реципиентов почки, в том числе у 5 с мутацией гена CFH [113, 131, 136, 138], у трех с мутацией CFI [131, 139] и у двух с мутацией C3 [121, 131]. Эффективность профилактической плазмотерапии, предшествующей трансплантации почки, может быть продемонстрирована на примере одной семьи [113, 137]. У трех сиблингов, включая двух однояйцевых близнецов, был аГУС с мутацией CFH S1191L, SCR20. У старшего ребенка имела место потеря первого трансплантата вследствие рецидива ГУС. У одной из однояйцевых близнецов отмечалась сохранная функция нативных почек на фоне профилактических сеансов ПО на протяжении 6 лет наблюдения. Второй из близнецов была успешно выполнена трансплантация почки с началом сеансов ПО непосредственно перед вмешательством и с продолжением их в последующем, с уровнем креатинина сыворотки 127 мкмоль/л в течение 5 лет после трансплантации. У самой старшей сестры произошла потеря второго трансплантата несмотря на профилактические сеансы ПО, развившаяся при уменьшении их числа от 1 в неделю до 1 в две недели [113]. Третья трансплантация была успешной на фоне двух сеансов ПО в неделю, однако у ребенка развилась иммунная реакция на плазму, в связи с чем она была переведена на терапию экулизумабом [137]. Примечательно, что у двух других пациентов с мутацией CFH R1210C в SCR20, получавших сеансы ПО/ПИ до, во время и после оперативного вмешательства в течение лишь 2,5 и 3 мес соответственно, не отмечалось рецидивов в течение 1 года и 3 лет соответственно [136, 138]. Эти наблюдения подтверждают положительный эффект превентивной плазмотерапии, проводимой до хирургического вмешательства, и интенсивно продолжаемой в течение первых месяцев после трансплантации. Эти исследования также показывают, что программа плазмотерапии после трансплантации может быть только эмпирической.

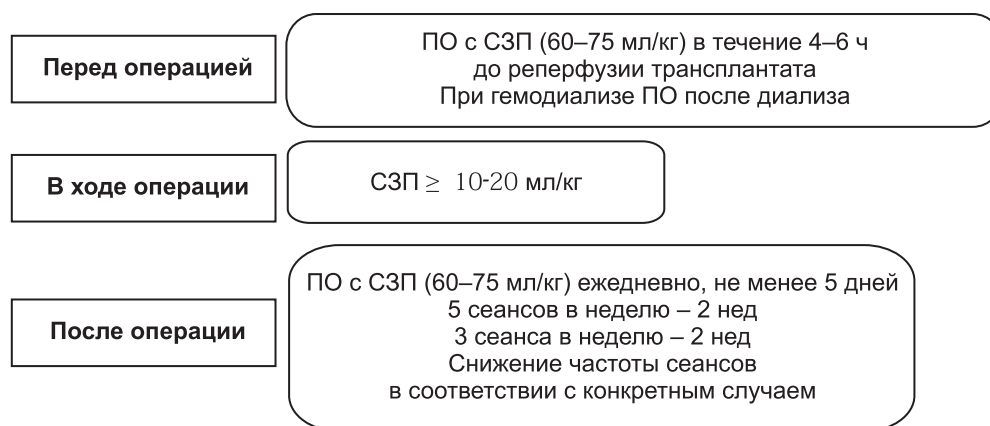


Рис. 9. Рекомендации к проведению плазмотерапии для предотвращения рецидивов ГУС после трансплантации почки в соответствии с Consensus Study Group [125]. Следует подчеркнуть, что в настоящее время для пациентов с очень высоким риском рецидива должна обсуждаться превентивная терапия экулизумабом (начатая до трансплантации). ПО: плазмообмен; СЗП: свежезамороженная плазма.

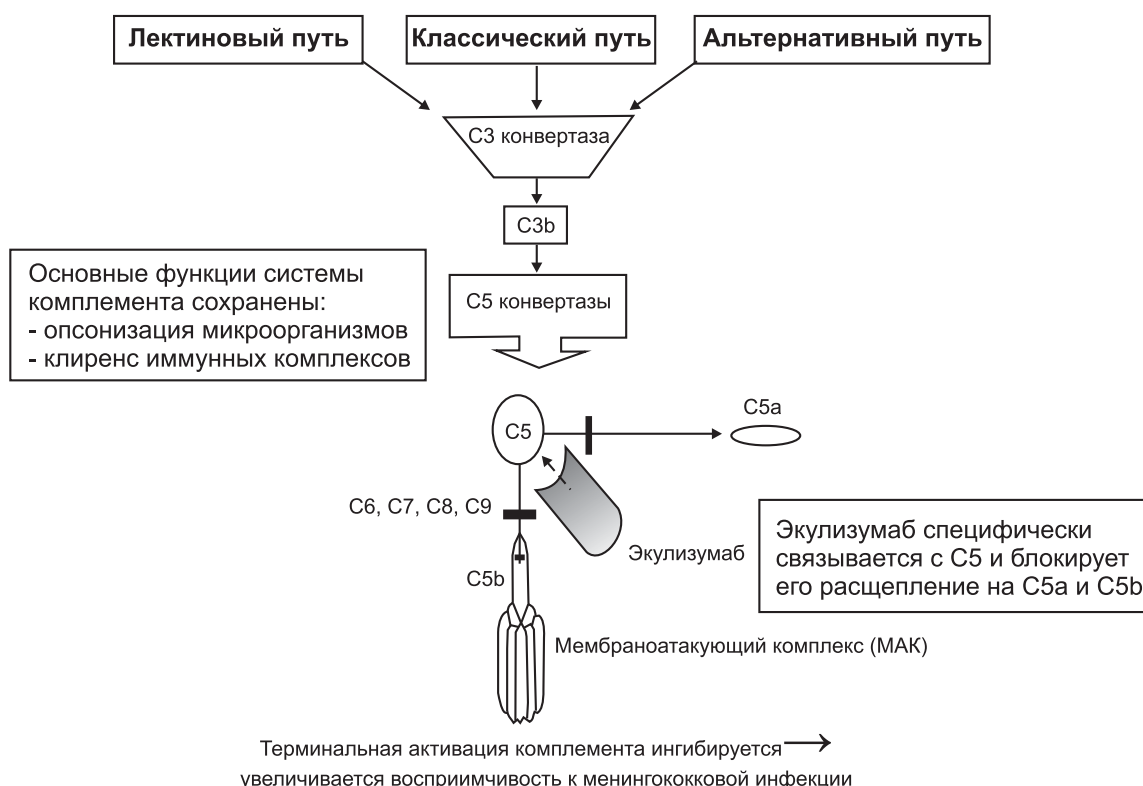


Рис. 10. Блокада заключительных этапов активации системы комплемента, адаптировано из [149]. Экулизумаб связывается с C5 и предотвращает формирование мембраноатакующего комплекса путём уменьшения расщепления C5 на C5a и C5b.

Комбинированная трансплантация печени и почки в лечении аГУС

Так как CFH, CFI, CFB и C3 синтезируются в печени, логически обоснованной является трансплантация печени или комбинированная трансплантация печени – почки. По нашим сведениям было выполнено 20 таких трансплантаций (19 у пациентов с мутацией CFH, 1с мутацией CFB) [51, 125, 140–147] (10 неопубликованных случаев). У большинства (18) пациентов имелась ТПН, в связи с чем была выполнена комбинированная трансплантация печени и почки. Первый опыт трансплантации у 3 детей с мутацией CFH был неудачным, так у 2 пациентов отмечалось первичное отсутствие функции трансплантата печени с обширным микрососудистым тромбозом и отложением комплемента [140, 141]. У одного из них после повторной трансплантации печени отмечалась ремиссия с отсутствием симптомов ГУС в течение 3 лет, подтвердив, что трансплантация печени действительно вылечивает ГУС, но, конечном итоге, пациент скончался от неврологических осложнений, обусловленных печеночной энцефалопатией [125, 140]. Другой ребенок умер в раннем посттрансплантационном периоде [141]. У третьего ребенка в течение приблизительно одного года после изолированной трансплантации печени также от-

мечалось отсутствие симптомов ГУС, вновь подтверждая эффективность процедуры, однако, пациент также умер от посттрансплантационного лимфопролиферативного заболевания [142]. Первые два наблюдения подсказали необходимость использования больших количеств CFH непосредственно перед реперфузией печени, с тем, чтобы ограничить массивную активацию комплемента, ассоциированную с реперфузией, и её тромбогенные осложнения. Поэтому четырём последующим комбинированным трансплантациям печень – почки, также выполненным у детей с мутацией CFH, предшествовала интенсивная предоперационная плазматерапия (ПО со СЗП 50–100 мл/кг непосредственно до операции, инфузия СЗП (20–35 мл/кг во время операции или ПО в промежутке между трансплантациями печени и почки), ассоциированная с послеоперационной антикоагуляцией. В настоящее время, по прошествии более чем года, отмечается нормальная функция обоих трансплантатов, ГУС был вылечен [143–145]. Учитывая этот успешный опыт, были опубликованы рекомендации по интенсивной пред- и операционной плазматерапии, с целью уменьшения активации комплемента при реперфузии печени [125]. Из 14 комбинированных трансплантаций, выполненных с предварительным ПО и инфузиями плазмы, 12 были успешны-

ми. Тем не менее, 2 ребенка умерли вследствие интраоперационных сосудистых осложнений (тромбоз печеночной артерии в одном случае, ишемия головного мозга вследствие синдрома верхней полой вены при манипуляции на нижней полой вене в другом) [личные контакты с Дж. Саланд, с разрешения]. Это свидетельствует о 14% смертности во время операции среди пациентов с комбинированной трансплантацией печени – почки на фоне плазмотерапии. Таким образом, решение о комбинированной трансплантации для лечения этого заболевания требует точной оценки рисков/преимуществ в каждом отдельном случае.

ИНГИБИТОРЫ СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА: НОВОЕ ЛЕЧЕНИЕ В 2010–2011 гг.

Экулизумаб (Eculizumab)

Для развития аГУС необходима активация C5 фракции компонента [55, 148]. Экулизумаб (Soliris®, Alexion Pharmaceuticals, Cheshire, CT, USA) представляет собой рекомбинантное гуманизированное иммуноглобулин G антитело к C5 компоненту комплемента. Экулизумаб блокирует расщепление C5 до C5b, предотвращая, в конечном итоге, образование провоспалительного пептида C5b и цитотоксического мембраноатакующего комплекса C5b-9 (рис. 10).

Экулизумаб одобрен по всему миру для лечения пароксизмальной ночной гемоглобинурии (НПГ), и его эффективность и хорошая переносимость были доказаны на примере сотен пациентов с этим заболеванием, некоторые из которых получали терапию с десятилетнего возраста [149–151]. Экулизумаб получил одобрение Управления по контролю за продуктами и лекарствами, США (U.S. Food and Drug Administration) для лечения аГУС, как лекарственное средство, эффективное при редких, угрожающих жизни или инвалидизирующих заболеваниях (Orphan Medicinal Product) в мае 2009 г., а в августе 2009 г. – Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency). В течение последних лет этот новый препарат был объектом напряженного ожидания со стороны пациентов и врачей [115, 152, 153]. Впервые экулизумаб был использован для лечения пациентов с аГУС в 2009 и 2010 г.

Блокада терминальных путей активации комплемента вызывает повышенный риск развития инфекции *Neisseria meningitis* [154]. В связи с этим, перед началом терапии экулизумабом требуется проводить вакцинацию пациентов против *Neisseria meningitis*. Однако, учитывая, что в настоящее время не существует вакцины против серотипа В, па-

циенты и врачи должны знать о возможности появления симптомов, которые потребуют срочного начала диагностических мероприятий и антибиотикотерапии. В некоторых странах (таких как Франция) всем пациентам, получающим терапию экулизумабом, наряду с вакцинацией, назначается антибиотикопрофилактика.

Рекомендованные дозы экулизумаба для лечения пациентов с аГУС превышают дозы, используемые в лечении НПГ на 30%, с тем, чтобы полностью блокировать терминальные пути активации комплемента. Схема назначения такая же, как для НПГ: для взрослых 900 мг (внутривенно в течение 30 мин), еженедельно в течение 4 нед (суммарно 4 инъекции с недельным интервалом), затем пятая инъекция 1200 мг и затем в течение длительного периода времени по одной инъекции каждые 14 дней в качестве поддерживающей терапии. Указанные дозы позволяют поддерживать минимальный уровень циркулирующего экулизумаба > 35 мкг/мл, что вызывает постоянную блокаду терминальных путей активации комплемента. У детей дозы рассчитываются в соответствии с массой тела. Так как опыт применения экулизумаба у детей ограничен, контроль фармакокинетики и фармакодинамики препарата, а также степени блокады комплемента (CH50 <10% от ожидаемого) будет важным в этой возрастной группе.

Клинический опыт применения экулизумаба у пациентов с аГУС

В настоящее время опубликованы и представлены на конгрессах (рефераты, доступные в сети Интернет) данные о применении экулизумаба у 17 пациентов с аГУС с нативными почками [155–161] (табл. 9) или для профилактики [167–169], или лечения [121, 131, 137, 162–166] посттрансплантационных рецидивов (табл. 10). Из 17 пациентов 8 были детьми (в возрасте от 19 мес до 18 лет), у 6 пациентов имела место мутация CFH, у 2 – мутация C3, у 1 – мутация CFI, у 4 пациентов мутации выявлены не были, у 2 данные генетического исследования не были документированы. У 7 пациентов с нативными почками, получавших терапию по поводу аГУС (см. табл. 9), отмечалось повышение уровня тромбоцитов, прекращение гемолиза и улучшение функции почек в течение лишь нескольких дней после начала терапии экулизумабом. У всех пяти пациентов, длительное время получавших поддерживающую терапию экулизумабом, при наблюдении в динамике от 10 нед до 2 лет 4 мес отмечалась сохранная функция почек. У двух пациентов, получивших однократную дозу

Таблица 9

Описание клинических случаев аГУС у пациентов с нативными почками, получавших терапию экулизумабом

Библиографическая ссылка	Мутация	Возраст начала ГУС, его развитие, ответ на плазмотерапию	Возраст начала терапии экулизумабом	Ответ на плазмотерапию	Сcreat на момент начала терапии экулизумабом	Период времени до появления положительной гематологической и почечной динамики после начала терапии экулизумабом	Период времени до появления полной ремиссии ГУС после начала терапии экулизумабом	Протокол	Динамика ГУС. Последняя Screat (наблюдение на фоне терапии экулизумабом)
Gruppo <i>et al.</i> 2009 [155] R. Gruppo PC	NI	<8 дней 3 рецидива за 11 мес, чувствительность к ПИ	19 мес.	Резистентны к ПО	265 мкмоль/л	2 дня	10 дней	Полный курс терапии	Ремиссия 35 мкмоль/л (2 года 4 мес)
Fremont <i>et al.</i> 2009 [156]	CFH	4 года	4 года	Частично чувствительны к ПО	80 мкмоль/л	ND	2 нед	Полный курс терапии	Ремиссия 26 мкмоль/л (10 нед)
Mache <i>et al.</i> 2009 [157]	NI	17,8 года чувствит. к ПО, 3 рецидива при уменьшении частоты ПО	17,11 года	Резистентны к ПО	690 мкмоль/л	~3 дня (увеличение уровня тромбозов)	5 дней (гематологическая ремиссия)	Однократная доза	Рецидив через 2 нед ТПН
Kose <i>et al.</i> 2010 [158]	NI	18 лет	18 лет	Резистентны к ПО	~310 мкмоль/л	1 день	~7 дня	Однократная доза	Рецидив через 2 мес ТПН
Lapeyrague <i>et al.</i> 2010 [159] AL. Lapeyrague PC	CFH S1191L V1197A	7 мес 11 рецидивов за 5,4 года, чувствительность к ПО/ПИ	6 лет	Резистентны к ПИ	108 мкмоль/л	Несколько дней	1 нед	Полный курс терапии	Ремиссия 44 мкмоль/л (1 год 3 мес)
Prescott <i>et al.</i> 2010 [160] HC. Prescott PC	CFI p.A258T	47 лет чувствит. к ПО, рецидив через 2 нед после отмены ПО	47 лет	Резистентны к ПО	610 мкмоль/л	-7 дней (снижение Screat) -49 дней (нормализация уровня тромбоцитов)	~1,5 мес	Полный курс терапии	Ремиссия 230 мкмоль/л (7 мес)
Ohanian <i>et al.</i> 2011 [161]	ND	50 лет	50 лет	Без плазмотерапии	600 мкмоль/л	-4 дня (снижение ЛДГ -10 дней (снижение Screat)	~1,5 мес	Полный курс терапии	Ремиссия 198 мкмоль/л (2,5 мес)

Примечание. ЛК: личные контакты, с разрешения; Screat – креатинин сыворотки; CFH: фактор Н; CFI: фактор I; NI: не обнаружено; ND: не документировано; ТПН: терминальная почечная недостаточность; ПО: плазмообмен; ПИ: инфузия плазмы; ЛДГ – лактатдегидрогеназа.

экулизумаба, после рецидива ГУС после отмены препарата через 1 мес [157] и 2 мес [158] отмечалось прогрессирование заболевания до ТПН. Необходимо отметить также, что один из них получал терапию на поздних стадиях заболевания, после приблизительно пятидесяти дней на гемодиализе [157]. Из 10 пациентов, получавших терапию с целью профилактики или лечения посттрансплантационных рецидивов, у 6 ранее была потеря одного или двух трансплантатов вследствие рецидивов (табл.10). Ремиссии были достигнуты в течение нескольких дней, и у трех пациентов, леченных профилактически, рецидивов не было. У всех 8 пациентов, находящиеся на длительной поддерживающей терапии экулизумабом, была сохранная функция трансплантата и ремиссия ГУС в течение периода наблюдения от 4 мес до 2 лет 5 мес. У двух пациентов, получивших разовую дозу, впоследствии, через 11 мес и 21 мес, развились рецидивы ГУС, сопровождавшиеся, в конечном итоге, потерей трансплантата [162, 165].

Международные многоцентровые проспективные исследования второй фазы были проведены в 2009–2010 гг. среди взрослых и подростков (≥ 12 лет) с аГУС (первичное заболевание или посттрансплантационный рецидив) как у пациентов, резистентных к плазмотерапии (17 человек), так

Таблица 10

Описание клинических случаев посттрансплантационного рецидива аГУС у пациентов получавших терапию экулизумабом

Библиографическая ссылка	Ген	Предыдущие трансплантации	Возраст и посттрансплантационное течение до начала терапии экулизумабом	Период времени от рецидива до начала терапии экулизумабом	Scrgat на начало терапии экулизумабом мкмоль/л	Период повышения уровня тромбоцитов, прекращения гемолиза, снижения Scrgat на фоне терапии экулизумабом	Протокол	Время рецидива после прекращения терапии экулизумабом	Изменение Scrgat на фоне терапии экулизумабом
Nurnberger, 2009 [162] J.Nurnberger PC	CFH Y475S	1 TX: рецидив через 5 нед, резистентность к ПО, потеря трансплантата	37 лет, 2-я TX Рецидив через 6 нед Резистентность к ПО	5 дней	132	2 дня/ 6 дней/24 ч	Однократная доза	Вероятно, но не доказано биопсией (21 мес) Потеря трансплантата	–
Chatelet, 2009 [121] 2010 [163] V.Chatelet PC	C3 R570Q	1 TX: рецидив через 5 мес, потеря трансплантата через 2 года	43 года, 2-я TX Рецидив через 3 года Резистентность к ПО Чувствительность/зависимость от ПО	14 мес	320	Несколько дней/несколько дней/~1 мес	Полный курс терапии	NA	2 рецидива гемолитической анемии при выполнении инъекций на 6–8 дней позже 230 мкмоль/л (2 г 5 мес)
Legault, 2009 [164]	ND	Нет	34 года, 1-я TX Рецидив через 1 и 5 мес Чувствительность к ПО в начале, затем резистентность	9 мес	323	ND/ND/ 4 нед	Полный курс терапии	NA	Ремиссия 238 мкмоль/л (6 мес)
Davin, 2010 [137] JC. Davin PC	CFH S119L	1 TX: рецидив через 3 дня, потеря трансплантата 2 TX на фоне профилактического ПО: рецидив через 10 нед, потеря трансплантата	17 лет, 3-я TX Превентивный ПО Рецидив через 4 мес, купированный интенсификацией ПО, отсутствие толерантности к плазме через 10 мес	10 мес	131	NA (ремиссия при начале терапии экулизумабом)	Полный курс терапии	NA	Ремиссия 130 мкмоль/л (1 год 10 мес)
Larrea, 2010 [165] M.Lozano PC	NI	Нет	22 года, 1-я TX Рецидив через 12 дней Резистентность к ПО	9 дней	415	36 ч/36 ч/3 дня	Однократная доза	Да (11.5 мес) Экулизумаб возобновлен	Ремиссия. 177 мкмоль (5 мес) Потеря трансплантата после второй отмены экулизумаба (гуморальное отторжение)
Zuber, 2010 [131] J. Zuber PC	CFH	1 TX: рецидив, потеря трансплантата	24 года, 2-я TX Превентивная ИП/ПО Рецидив через 1 день Резистентность к ПО	4 дня	500	24 ч/24 ч/3 дня	Полный курс терапии	NA	Ремиссия 62 мкмоль/л (9 мес)
Al-Akash, 2010 [166] Si. Al-Akash PC	C3 R570W	1 TX: рецидив через 3 года, потеря трансплантата 2 TX: рецидив через 10 мес, потеря трансплантата	15 лет, 3-я TX Превентивный ПО Рецидив через 2 мес Частичная чувствительность к ПО	Около 20 дней	220	Несколько дней	Полный курс терапии	NA	Ремиссия 115 мкмоль/л (1 год 5 мес)
Zimmerhaki, 2010 [167] M.Riedl PC	CFH W1183C	Нет	10 лет, 1-я TX Превентивный ПО	Экулизумаб превентивно	~ 45	NA	Полный курс терапии	NA	Нет рецидива 44 мкмоль/л (2 года 1 мес)
Weitz, 2011 [168]	CFH E1198 Stop	Нет	7 лет, 1-я TX	Экулизумаб превентивно	NA (диализ)	NA	Полный курс терапии	NA	Нет рецидива Нормальный Scrgat (7 мес)
Nester, 2011 [169]	Hybrid CFH	Нет	12 лет, 1-я TX Превентивный ПО	Экулизумаб превентивно	NA (диализ)	NA	Полный курс терапии	NA	Нет рецидива 8 мкмоль/л (4 мес)

Примечание. Превентивный: начатый до трансплантации или до рецидива; Scrgat – креатинин сыворотки; PC: личные контакты, с разрешения; CFH: фактор H; TX: трансплантация; NI: не идентифицировано; ND: не документировано; NA: не установлено; ПО: плазмаобмен.

и чувствительных к ней (хроническая плазмотерапия) (20 человек), которых переключили с плазмотерапии на экулизумаб [170, 171]. Эти исследования подтвердили, что экулизумаб ингибирует развитие ТМА у пациентов с аГУС, с обратным развитием тромбоцитопении, прекращением гемолиза и улучшением функции почек, вне зависимости от того, были они резистентны к плазмотерапии или получали её постоянно перед началом терапии экулизумабом. Ответ на терапию экулизумабом наблюдался уже после введения первой дозы, а улучшение функции почек продолжалось при продолжении терапии. У обеих групп пациентов не требовалась терапия по поводу ТМА (плазмотерапия или очередной сеанс гемодиализа) при их нахождении на терапии экулизумабом. Переносимость экулизумаба была хорошая. Подобный положительный ответ на терапию наблюдался как у пациентов с идентифицированной мутацией системы комплемента, так и без неё. Проспективное исследование у детей в возрасте от 1 мес до 18 лет, а также новое исследование у взрослых были начаты в конце 2010 г., включающее пациентов с первичным ГУС или с посттрансплантационным рецидивом, получавших плазмотерапию или без неё [172].

В целом, эти результаты свидетельствуют о перспективе экулизумаба, как препарата, являющегося новым стандартом лечения пациентов с аГУС. 2011 г., возможно, станет переломным годом. Многие врачи, особенно педиатры, вследствие трудностей в проведении ПО у детей, считают, что экулизумаб может назначаться без предварительной плазмотерапии. Вне зависимости от возраста пациента, резистентности или неполного ответа на плазмотерапию (определяемого по наличию стойкой тромбоцитопении и/или гемолитической анемии и/или отсутствию улучшения функции почек после 3–5 дней ежедневного ПО) возникновение рецидива при снижении или полной отмене плазмотерапии, непереносимость плазмы или трудности в обеспечении сосудистого доступа уже являются или будут являться, при его доступности, показаниями к смене плазмотерапии на экулизумаб.

Этот новый терапевтический подход также меняет стратегию трансплантации почки. Трансплантологи в настоящее время должны понимать, что в случае рецидива ГУС, несмотря на превентивную плазмотерапию, необходимо переходить на терапию экулизумабом. В случае особенно высокого риска рецидива (утрата функции предыдущего трансплантата ввиду рецидива, наличие члена семьи или пациента с такой же мутацией в списках и реестрах) вопрос о превентивном назначении эку-

лизумаба с целью профилактики рецидива вряд ли вызывает сомнение. Наконец, показания к комбинированной трансплантации печень – почки под прикрытием плазмотерапии или экулизумаба, блокирующего активацию системы комплемента при реперфузии печени, сегодня являются ограниченными, хотя возможность подобного лечения необходимо принимать во внимание.

Новые методы лечения на ближайшее будущее

В ближайшем будущем станут доступны другие блокаторы системы комплемента, блокирующие активацию комплемента на эндотелиальной поверхности, без его блокады в жидкую фазу [173]. Человеческий плазменный концентрат CFH, полученный исследователями из Laboratoire Français du Fractionnement et des Biotechnologies, получил европейский знак Orphan Drug («офранное» или «сиротское» лекарственное средство для лечения редкого заболевания») в январе 2007 г. и в скором времени будет доступен для клинических испытаний. Действие концентрата CFH было исследовано на нокаутных по Cfh-гену мышцах, у которых развивались недостаточность C3 плазмы и массивные отложения C3 на гломерулярной базальной мембране. В результате действия CFH-концентрата отмечалась быстрая нормализация уровня C3 плазмы и растворение депозитов C3 на гломерулярной базальной мембране [174]. Возможно, в будущем также будет доступен рекомбинантный CFH [175, 176].

ИСХОДЫ

Данные относительно прогнозов и исходов основываются, главным образом, на временных сериях, включающих пациентов, которые либо не получали плазмотерапию, или получали варианты плазмотерапии, которые в настоящее время признаны неадекватными [слишком позднее начало, недостаточно агрессивное лечение (ПИ вместо ПО), слишком раннее прекращение плазмотерапии]. Тем не менее, эти данные отражают естественный исход заболевания или лучший вариант его эволюции, возможно достигнутый при помощи различных вариантов плазмотерапии, наиболее часто используемых и доступных.

Среди французской педиатрической когорты пациентов смертность в острую фазу ГУС составила 8,6%, а у 24% выживших пациентов развивалась терминальная почечная недостаточность (ТПН) при первом эпизоде ГУС [17]. В итальянской когорте смертность при первом эпизоде составила 8,4%, с колебаниями от 12% у детей до 2% у взрослых; у

32% выживших пациентов после первого эпизода функция почек не восстановилась [18]. Рецидивы ГУС наблюдаются в основном у пациентов с мутациями МСР (70–90% больных имеют рецидивы) [17, 18], CFH (50%) [17,18], C3 (50%) [18,83,84] и анти-CFH антителами (40–60%) [18, 37]. У пациентов с мутацией МСР временные интервалы появления рецидивов непредсказуемы и варьируют от нескольких месяцев до нескольких лет и чаще всего провоцируются инфекциями. Рецидивы с полным выздоровлением наиболее характерны для МСР-ГУС у детей [17,18] (см. табл. 3).

Было замечено, что у пациентов с аГУС рецидивы осложняются сердечно-сосудистыми ишемическими явлениями [18, 41]. У 10-летнего мальчика с аГУС и мутацией CFB были выявлены стенозы интра-и экстракраниальных артерий, крупных ветвей грудной и брюшной аорты, легочных и коронарных артерий [177], у 15-летнего пациента с мутацией CFH был выявлен стеноз церебральной артерии [178]. Эти наблюдения позволяют предположить, что аГУС с нарушением регуляции системы комплемента может также поражать крупные сосуды, что подтверждает логику ингибирования системы комплемента анти-C5 антителами.

ПРОГНОЗ

Данная статья представляет данные из двух основных когорт пациентов: французской педиатрической когорты [17] и итальянской когорты, включающей как детей, так и взрослых [18]. Обе когорты включали как ретроспективно проанализированных, так и пациентов текущего времени, но ни один из них не получал лечение экулизумабом. В целом, среднесрочный прогноз при аГУС неблагоприятный, причем более серьезный у взрослых по сравнению с детьми. Через 3–5 лет после начала заболевания у 44 [17] – 48% [18] детей и у 67% взрослых [18] развились либо ТПН, либо летальный исход.

Прогноз меняется в зависимости от генотипа (см. табл. 3). Худший прогноз отмечается у пациентов с мутацией CFH, тогда как наиболее благоприятный – у пациентов с мутацией МСР. При мутации CFH смертность при первом эпизоде ГУС составила 20–30% у детей (эти цифры сейчас имеют историческое значение) и 4% у взрослых, у выживших заболевание прогрессировало до ТПН при первом эпизоде у 20–40% детей и у 48% взрослых [17,18]. Для сравнения ни один пациент с мутацией МСР ни из одной когорты не умер при первом эпизоде, ТПН развивалась лишь у 25% взрослых пациентов

с мутацией МСР, у пациентов детского возраста с мутацией МСР ТПН не развивалась вовсе.

Среди пациентов с мутациями CFH при первом эпизоде или в течение первого года от начала заболевания у 50–60% развилась ТПН, тогда как у другой половины в основном при отсутствии последующих рецидивов отмечалось сохранение функции почек [17,18]. Через 3–5 лет наблюдения процент умерших или достигших ТПН пациентов составил примерно 75% пациентов с мутацией CFH и 50–60% пациентов с мутацией CFH как взрослых, так и детей [17, 18]. В то время как 38% пациентов детского возраста с мутацией МСР из французской педиатрической когорты в течение 5 лет наблюдения достигли ТПН после ряда рецидивов, только 6% пациентов с мутацией МСР из итальянского регистра достигли ТПН на этой стадии, варьируя от 0% у детей до 25% у взрослых [18]. Прогноз ГУС у пациентов с мутацией C3 [18, 83] или CFB [18, 80, 81] такой же плохой, как и у пациентов с CFH-ГУС, независимо от возраста начала заболевания. У пациентов с TNBD-мутациями также отмечается неблагоприятный исход, с прогрессией заболевания до ТПН у 46% пациентов в течение 1 года и у 54% в течение 3 лет наблюдения [18]. Среди пациентов с анти-CFH антителами у 35 [37] – 60% [18] в течение 3 лет наблюдения развивалась ТПН.

Достигнутый за последнее время прогресс в диагностике (к примеру, раннее выявление анти-CFH антител), а также терапевтические возможности, включающие раннюю агрессивную и пролонгированную плазмотерапию и использование экулизумаба, скорее всего, приведут к более благоприятным исходам заболевания. Вполне реалистичным является предположение, что неблагоприятный прогноз, показанный в представленных когортах, в скором времени будет казаться достижением истории.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прогресс в понимании патофизиологии аГУС в течение последних 10 лет открыл пути к новым видам терапии, которые, следует надеяться, смогут предотвратить прогрессирование заболевания до ТПН у пациентов, входящих в группу риска, а также обеспечат успешные трансплантации у пациентов, уже находящихся на диализе. Недавние исследования и клинические данные подтверждают эффективность блокатора системы комплемента экулизумаба. В настоящее время необходимо решить проблему выбора наилучшего для каждого пациента индивидуального вида терапии, основываясь на выявленной аномалии/аномалиях ком-

племента и фазе заболевания, проводя выбор между плазматерапией, экулизумабом, трансплантацией печени или комбинированной трансплантацией печени и почки и в ближайшем будущем использованием концентрата CFH или рекомбинантного CFH. Таким образом, благодаря прогрессу в понимании этого заболевания и накоплению знаний за последние вступило в новую эру.

Сокращения

ADAMTS 13: дезинтегрин и металлопротеиназа с последовательностью тромбоспондина типа 1, 13; аГУС: атипичный гемолитико-уремический синдром; АФЛ: антифосфолипидный; CFH: фактор H системы комплемента, CFI: фактор I системы комплемента; CFB: фактор B системы комплемента; ЦНС: центральная нервная система; D+ГУС: постдиарейный гемолитико-уремический синдром; D-ГУС: не постдиарейный гемолитико-уремический синдром; Elisa: энзим-зависимое иммуноферментное исследование; ТПН: терминальная почечная недостаточность; СЗП: свежзамороженная плазма; HELLP-синдром: гемолитическая анемия, повышение уровня печеночных энзимов, а также низкий уровень тромбоцитов; HLA: человеческий лейкоцитарный антиген; ГУС: гемолитико-уремический синдром; ЛДГ: лактатдегидрогеназа; МАК: мембраноатакующий комплекс; МСР: мембранный кофакторный протеин; MLPA: мультиплексная амплификация с лиганд-зависимой пробой; МРТ: магнитно-резонансная томография; ПЦР: полимеразно-цепная реакция, ПИ: инфузии плазмы; ПО: плазмообмен; RCA: регуляторы активации комплемента; SCR: короткие консенсусные повторы; СКВ: системная красная волчанка; SNP: полиморфизм одного нуклеотида; STX: шига-подобный токсин; STEC: E.coli, продуцирующая шига-токсин; THBD: тромбомодулин; ТМА: тромботическая микроангиопатия; ТТП: тромботическая тромбоцитопеническая пурпура; VEGF: эндотелиальный сосудистый фактор роста.

Благодарности

Dr Fadi Fakhouri, Dr Julien Zuber and the Groupe d'Etude du SHU et des Glomérulonéphrites membranoprolifératives за плодотворные обсуждения; the Association pour l'Information et la Recherche sur les maladies rénales Génétiques (AIRG) за финансовую поддержку и, за помощь и поддержку пациентов и их семей; пациентов и их семьи за сотрудничество и поддержку

Вклад авторов

CL и VFB обсудили содержание статьи, написали оригинал, редактировали его и утвердили окончательный вариант. VFB выполнил исследование системы комплемента и генетический скрининг.

Конфликт интересов

C. Loirat была координатором французского исследования «Безопасность и эффективность экулизумаба у взрослых пациентов с аГУС, резистентных/чувствительных к плазматерапии

«C08-002A и C08-003A», является координатором французских исследований «Применение экулизумаба у взрослых и детей с аГУС «C10-004 и C10-003», а также является членом научно-консультативного совета при Alexion Pharmaceutical and LFB Biotechnologies. B. Frémeaux-Bacchi является членом научно-консультативного совета при Alexion Pharmaceuticals.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Besbas N, Karpman D, Landau D, Loirat C, Proesmans W, Remuzzi G, Rizzoni G, Taylor CM, Van de Kar N, Zimmerhackl LB. A classification of hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura and related disorders. *Kidney Int* 2006;70:423–431
2. Noris M, Remuzzi G. Hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1035–1050. doi: 10.1681/ASN.2004100861
3. Johnson S, Taylor CM. What's new in haemolytic uraemic syndrome? *Eur J Pediatr* 2008;167:965–971
4. Scheiring J, Rosales A, Zimmerhackl LB. Clinical practice. Today's understanding of the haemolytic uraemic syndrome. *Eur J Pediatr* 2010;169:7–13
5. Keir L, Coward RJ. Advances in our understanding of the pathogenesis of glomerular thrombotic microangiopathy. *Pediatr Nephrol* 2011;26:523–533
6. Allen U, Licht C. Pandemic H1N1 influenza A infection and (atypical) HUS-more than just another trigger? *Pediatr Nephrol* 2011;26:3–5
7. Sartelet H, Toupance O, Lorenzato M, Fadel F, Noel LH, Lagonotte E, Birembaut P, Chanard J, Rieu P. Sirolimus-induced thrombotic microangiopathy is associated with decreased expression of vascular endothelial growth factor in kidneys. *J Transplant* 2005;5:2441–2447
8. Rodriguez R, Nakamura R, Palmer JM, Parker P, Shayani S, Nademanee A, Snyder D, Pullarkat V, Kogut N, Rosenthal J, Smith E, Karanes C, O'Donnell M, Krishnan AY, Senitzer D, Forman SJ. A phase II pilot study of tacrolimus/sirolimus GVHD prophylaxis for sibling donor hematopoietic stem cell transplantation using 3 conditioning regimens. *Blood* 2010;115:1098–1105
9. Izzedine H, Rixe O, Billefont B, Baumelou A, Deray G. Angiogenesis inhibitor therapies: focus on kidney toxicity and hypertension. *Am J Kidney Dis* 2007;5:203–218
10. Eremina V, Jefferson JA, Kowalewska J, Hochster H, Haas M, Weisstuch J, Richardson C, Kopp JB, Kabir MG, Backx PH, Gerber HP, Ferrara N, Barisoni L, Alpers CE, Quaggin SE. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 2008;358:1129–1136
11. Bollée G, Patey N, Cazajous G, Robert C, Goujon JM, Fakhouri F, Bruneval P, Noël LH, Knebelmann B. Thrombotic microangiopathy secondary to VEGF pathway inhibition by sunitinib. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:682–685
12. Sharma AP, Greenberg CR, Prasad AN, Prasad C. Hemolytic uremic syndrome (HUS) secondary to cobalamin C (cblC) disorder. *Pediatr Nephrol* 2002;22:2097–2103
13. Van Hove JL, Van Damme-Lombaerts R, Grünwald S, Peters H, Van Damme B, Fryns JP, Arnout J, Wevers R, Baumgartner ER, Fowler B. Cobalamin disorder Cbl-C presenting with late-onset thrombotic microangiopathy. *Am J Med Genet* 2002;111:195–201
14. Adams D, Venditti CP. In: Disorders of Intracellular Cobalamin Metabolism. Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, Stephens K, editor. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle 1993; 2008 [updated 2009 Aug 11]
15. Kaplan BS, Chesney RW, Drummond KN. Hemolytic uremic syndrome in families. *N Engl J Med* 1975;292:1090–1093
16. Fakhouri F, Frémeaux-Bacchi V. Does hemolytic uremic syndrome differ from thrombotic thrombocytopenic purpura? *Nat Clin Pract Nephrol* 2007;3:679–687

17. Sellier-Leclerc AL, Fremeaux-Bacchi V, Macher MA, Niaudet P, Guest G, Boudailliez B, Bouissou F, Deschenes G, Gie S, Tsimaratos M, Fishbach M, Morin D, Nivet H, Alberti C, Loirat C. Differential impact of complement mutations on clinical characteristics in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2392–2400
18. Noris M, Caprioli J, Bresin E, Mossali C, Pianetti G, Gamba S, Daina E, Fenili C, Castelletti F, Sorosina A, Piras R, Donadelli R, Maranta R, van der Meer I, Conway EM, Zipfel PF, Goodship TH, Remuzzi G. 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
19. Constantinescu AR, Bitzan M, Weiss LS, Christen E, Kaplan BS, Cnaan A, Trachtman H. Non-enteropathic hemolytic uremic syndrome: causes and short-term course. *Am J Kidney Dis* 2004;43:976–982
20. Sullivan M, Erlic Z, Hoffmann MM, Arbeiter K, Patzer L, Budde K, Hoppe B, Zeier M, Lhotka K, Rybicki LA, Bock A, Berisha G, Neumann HP. Epidemiological approach to identifying genetic predispositions for atypical hemolytic uremic syndrome. *Ann Hum Genet* 2010;74:17–26
21. Caprioli J, Noris M, Brioschi S, Pianetti G, Castelletti F, Bettinaglio P, Mele C, Bresin E, Cassis L, Gamba S, Poratti F, Bucchioni S, Monteferrante G, Fang CJ, Liszewski MK, Kavanagh D, Atkinson JP, Remuzzi G. Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood* 2006;108:1267–1279
22. Westra D, Volokhina E, van der Heijden E, Vos A, Huigen M, Jansen J, van Kaauwen E, van der Velden T, van de Kar N, van den Heuvel L. Genetic disorders in complement (regulating) genes in patients with atypical haemolytic uraemic syndrome (aHUS). *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:2195–2202
23. Maga TK, Nishimura CJ, Weaver AE, Frees KL, Smith RJ. Mutations in alternative pathway complement proteins in American patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Hum Mutat* 2010;31:E1445–1460
24. Coppo P, Schwarzwinger M, Buffet M, Wynckel A, Clabault K, Presne C, Poullin P, Malot S, Vanhille P, Azoulay E, Galicier L, Lemiale V, Mira JP, Ridel C, Rondeau E, Pourrat J, Girault S, Bordessoule D, Saheb S, Ramakers M, Hamidou M, Vernant JP, Guidet B, Wolf M, Veyradier A. French Reference Center for Thrombotic Microangiopathies. Predictive features of severe acquired ADAMTS13 deficiency in idiopathic thrombotic microangiopathies: the French TMA reference center experience. *PLoS One* 2010;5:e10208
25. Hovinga JA, Vesely SK, Terrell DR, Lämmle B, George JN. Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2010;115:1500–1511
26. Esparza-Gordillo J, Goicoechea de Jorge E, Buil A, Carreras Berges L, López-Trascasa M, Sánchez-Corral P, Rodríguez de Córdoba S. Predisposition to atypical hemolytic uremic syndrome involves the concurrence of different susceptibility alleles in the regulators of complement activation gene cluster in 1q32. *Hum Mol Genet* 2005;14:703–712
27. Dragon-Durey MA, Blanc C, Marliot F, Loirat C, Blouin J, Sautes-Fridman C, Fridman WH, Fremeaux-Bacchi V. The high frequency of Complement Factor H-Related CFHR1 Gene deletion is restricted to specific subgroups of patients with atypical Haemolytic Uraemic Syndrome. *J Med Genet* 2009;46:447–450
28. Bienaimé F, Dragon-Durey M-A, Regnier CH, Nillson SC, Kwan WH, Blouin J, Jablonski M, Renault N, Rameix-Welti M-A, Loirat C, Sautés-Fridman C, Villoutreix BO, Blom AM, Fremeaux-Bacchi V. Mutations in components of complement influences the outcome of Factor H-associated atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int* 2009;77:339–349
29. Milford DV, Taylor CM, Guttridge B, Hall SM, Rowe B, Kleanthous H. Haemolytic uraemic syndromes in the British Isles 1985–8: association with verocytotoxin producing *Escherichia coli*. Part 1: Clinical and epidemiological aspects. *Arch Dis Child* 1990;65:716–721
30. Surveillance of post-diarrheal hemolytic uremic syndrome in children less than 15 years of age in France. Institut de Veille Sanitaire, Ministère de la Santé, France; <http://www.invs.sante.fr>
31. Loirat C, Noris M, Fremeaux-Bacchi V. Complement and the atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2008;23:1957–1972
32. Kwon T, Belot A, Ranchin B, Baudouin V, Fremeaux-Bacchi V, Dragon-Durey MA, Cochat P, Loirat C. Varicella as a trigger of atypical haemolytic uraemic syndrome associated with complement dysfunction: two cases. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:2752–2754
33. Bento D, Mapril J, Rocha C, Marchbank KJ, Kavanagh D, Barge D, Strain L, Goodship TH, Meneses-Oliveira C. Triggering of atypical hemolytic uremic syndrome by influenza A (H1N1). *Ren Fail* 2010;32:753–756
34. Trachtman H, Sethna C, Epstein R, D'Souza M, Rubin LG, Ginocchio CC. Atypical hemolytic uremic syndrome associated with H1N1 influenza A virus infection. *Pediatr Nephrol* 2011;26:145–146
35. Caltik A, Akyüz SG, Erdogan O, Demircin G. Hemolytic uremic syndrome triggered with a new pandemic virus: influenza A (H1N1). *Pediatr Nephrol* 2011;26:147–148
36. Fang CJ, Fremeaux-Bacchi V, Liszewski MK, Pianetti G, Noris M, Goodship TH, Atkinson JP. Membrane cofactor protein mutations in atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS), fatal Stx-HUS, C3 glomerulonephritis and the HELLP syndrome. *Blood* 2007;111:624–632
37. Dragon-Durey MA, Sethi SK, Bagga A, Blanc C, Blouin J, Ranchin B, André JL, Takagi N, Cheong H, Hari P, Le Quintrec M, Niaudet P, Loirat C, Fridman WH, Fremeaux-Bacchi V. Clinical features of anti-factor h autoantibody-associated hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:2180–2187
38. Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009;361:1676–1687
39. Fakhouri F, Roumenina L, Provot F, Sallée M, Caillard S, Couzi L, Essig M, Ribes D, Dragon-Durey MA, Bridoux F, Rondeau E, Fremeaux-Bacchi V. Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:859–867
40. Koehl B, Boyer O, Biebuyck-Gougé N, Kossorotoff M, Fremeaux-Bacchi V, Boddaert N, Niaudet P. Neurological involvement in a child with atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2010;25:2539–2542
41. Sallée M, Daniel L, Piercecchi MD, Jaubert D, Fremeaux-Bacchi V, Berland Y, Burtsey S. Myocardial infarction is a complication of factor H-associated atypical HUS. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:2028–2032
42. Kaplan BS, Garcia CD, Chesney RW, Segar WE, Giugno K, Chem R. Peripheral gangrene complicating idiopathic and recessive hemolytic uremic syndromes. *Pediatr Nephrol* 2000;14:985–989
43. Cameron JS, Vick R. Letter: Plasma-C3 in haemolytic-uraemic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Lancet* 1973;2:975
44. Walport MJ. Complement. First of two parts. *N Engl J Med* 2001;344:1058–1066
45. Delvaeye M, Noris M, De Vriese A, Esmon CT, Esmon NL, Ferrell G, Del-Favero J, Plaisance S, Claes B, Lambrechts D, Zoja C, Remuzzi G, Conway EM. Thrombomodulin mutations in atypical Hemolytic-Uremic Syndrome. *N Engl J Med* 2009;361:345–357
46. Rodrigues de Cordoba SR, de Jorge EG. Translational mini-review series on complement factor H: genetics and disease associations of human complement factor H. *Clin Exp Immunol* 2008;151:1–13
47. Kajander T, Lehtinen MJ, Hyvärinen S, Bhattacharjee A, Leung E, Isenman DE, Meri S, Goldman A, Jokiranta TS. Dual interaction of factor H with C3d and glycosaminoglycans in host-nonhost discrimination by complement. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108:2897–2902
48. Morgan HP, Schmidt CQ, Guariento M, Blaum BS, Gillespie D, Herbert AP, Kavanagh D, Mertens HD, Svergun DI, Johansson CM, Uhrin D, Barlow PN, Hannan JP. Structural basis for engagement by complement factor H of C3b on a self surface. *Nat Struct Mol Biol* 2011;18:463–470
49. Kavanagh D, Richards A, Atkinson J. Complement regu-

- latory genes and haemolytic uremic syndromes. *Annu Rev Med* 2008;59:293–309
50. Kavanagh D, Goodship T. Genetics and complement in atypical HUS. *Pediatr Nephrol* 2010;25:2431–2442
 51. Sánchez-Corral P, Melgosa M. Advances in understanding the aetiology of atypical Haemolytic Uraemic Syndrome. *Br J Haematol* 2010;150:529–542
 52. Stahl AL, Vaziri-Sani F, Heinen S, Kristoffersson AC, Gydell KH, Raafat R, Gutierrez A, Beringer O, Zipfel PF, Karpman D. Factor H dysfunction in patients with atypical hemolytic uremic syndrome contributes to complement deposition on platelets and their activation. *Blood* 2008;111:5307–5315
 53. Licht C, Pluthero FG, Li L, Christensen H, Habbig S, Hoppe B, Geary DF, Zipfel PF, Kahr WH. Platelet-associated complement factor H in normal individuals and patients with atypical HUS. *Blood* 2009;114:4538–4545
 54. Pickering MC, de Jorge EG, Martinez-Barricarte R, Recalde S, Garcia-Layana A, Rose KL, Moss J, Walport MJ, Cook HT, de Córdoba SR, Botto M. Spontaneous hemolytic uremic syndrome triggered by complement factor H lacking surface recognition domains. *J Exp Med* 2007;204:1249–1256
 55. Goicoechea de Jorge E, Paixao-Cavalcante D, Rose KL, Tedesco F, Cook HT, Botto M, Pickering MC. The development of atypical haemolytic uremic syndrome depends on complement C5. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:137–145
 56. Thompson RA, Winterborn MH. Hypocomplementaemia due to a genetic deficiency of beta 1H globulin. *Clin Exp Immunol* 1981;46:110–119
 57. Warwicker P, Goodship TH, Donne RL, Pirson Y, Nicholls A, Ward RM, Turnpenny P, Goodship JA. Genetic studies into inherited and sporadic haemolytic uremic syndrome. *Kidney Int* 1998;53:836–844
 58. Saunders RE, Abarrategui-Garrido C, Fremaux-Bacchi V, Goicoechea de Jorge E, Goodship TH, López Trascasa M, Noris M, Ponce Castro IM, Remuzzi G, Rodríguez de Córdoba S, Sánchez-Corral P, Skerka C, Zipfel PF, Perkins SJ, et al. The interactive Factor H-atypical hemolytic uremic syndrome mutation database and website: update and integration of membrane cofactor protein and Factor I mutations with structural models. *Hum Mutat* 2007;28:222–234
 59. Ferreira VP, Herbert AP, Cortes C, McKee KA, Blaum BS, Esswein ST, Uhrin D, Barlow PN, Pangburn MK, Kavanagh D. The binding of factor H to a complex physiological polyanions and C3b on cells is impaired in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Immunol* 2009;182:7009–7018
 60. Lehtinen MJ, Rops AL, Isenman DE, van der Vlag J, Jokiranta TS. Mutations in factor H impair regulation of surface-bound C3b by three mechanisms in atypical hemolytic uremic syndrome. *Biol Chem* 2009;284:15650–15658
 61. Roumenina LT, Loirat C, Dragon-Durey MA, Halbwachs-Mecarelli L, Santes-Fridman C, Fremaux-Bacchi V. Alternative complement pathway assessment in patients with atypical HUS. *J Immunol Methods* 2011;365:8–26
 62. Heinen S, Sanchez-Corral P, Jackson MS, Strain L, Goodship JA, Kemp EJ, Skerka C, Jokiranta TS, Meyers K, Wagner E, Robitaille P, Esparza-Gordillo J, Rodriguez de Cordoba S, Zipfel PF, Goodship TH. De novo gene conversion in the RCA gene cluster (1q32) causes mutations in complement factor H associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *Hum Mutat* 2006;27:292–293
 63. Venables JP, Strain L, Routledge D, Bourn D, Powell HM, Warwicker P, Diaz-Torres ML, Sampson A, Mead P, Webb M, Pirson Y, Jackson MS, Hughes A, Wood KM, Goodship JA, Goodship TH. Atypical haemolytic uraemic syndrome associated with a hybrid complement gene. *PLoS Med* 2006;3:e431
 64. Neumann HP, Salzmann M, Bohnert-Iwan B, Mannuelian T, Skerka C, Lenk D, Bender BU, Cybulla M, Riegler P, Königsrainer A, Neyer U, Bock A, Widmer U, Male DA, Franke G, Zipfel PF. Haemolytic uraemic syndrome and mutations of the factor H gene: a registry-based study of German speaking countries. *J Med Genet* 2003;40:676–681
 65. Dragon-Durey MA, Loirat C, Cloarec S, Macher MA, Blouin J, Nivet H, Weiss L, Fridman WH, Fremaux-Bacchi V. Anti-Factor H autoantibodies associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:555–563
 66. Józsi M, Strobel S, Dahse HM, Liu WS, Hoyer PF, Oppermann M, Skerka C, Zipfel PF. Anti factor H autoantibodies block C-terminal recognition function of factor H in hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2007;110:1516–1518
 67. Skerka C, Józsi M, Zipfel PF, Dragon-Durey MA, Fremaux-Bacchi V. Autoantibodies in haemolytic uraemic syndrome (HUS) *Thromb Haemost* 2009;101:227–232
 68. Strobel S, Hoyer PF, Mache CJ, Sulyok E, Liu WS, Richter H, Oppermann M, Zipfel PF, Józsi M. Functional analyses indicate a pathogenic role of factor H autoantibodies in atypical haemolytic uraemic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:136–144
 69. Zipfel PF, Edey M, Heinen S, Józsi M, Richter H, Misselwitz J, Hoppe B, Routledge D, Strain L, Hughes AE, Goodship JA, Licht C, Goodship TH, Skerka C. Deletion of Complement Factor H-related genes *CFHR1* and *CFHR3* is associated with atypical haemolytic uremic syndrome. *PLoS Genetics* 2007;3:e41
 70. Józsi M, Licht C, Strobel S, Zipfel SL, Richter H, Heinen S, Zipfel PF, Skerka C. Factor H autoantibodies in atypical hemolytic uremic syndrome correlate with *CFHR1/CFHR3* deficiency. *Blood* 2008;111:1512–1514
 71. Moore I, Strain L, Pappworth I, Kavanagh D, Barlow PN, Herbert AP, Schmidt CQ, Staniforth SJ, Holmes LV, Ward R, Morgan L, Goodship TH, Marchbank KJ. Association of factor H autoantibodies with deletions of *CFHR1*, *CFHR3*, *CFHR4* and with mutations in *CFH*, *CFI*, *CD46*, and *C3* in patients with atypical haemolytic uraemic syndrome. *Blood* 2010;115:379–387
 72. Lee BH, Kwak SH, Shin JI, Lee SH, Choi HJ, Kang HG, Ha IS, Lee JS, Dragon-Durey MA, Choi Y, Cheong HI. Atypical hemolytic uremic syndrome associated with complement factor H autoantibodies and *CFHR1/CFHR3* deficiency. *Pediatr Res* 2009;66:336–340
 73. Richards A, Kemp EJ, Liszewski MK, Goodship JA, Lampe AK, Decorte R, Müslümanoğlu MH, Kavukcu S, Filler G, Pirson Y, Wen LS, Atkinson JP, Goodship TH. Mutations in human complement regulator, membrane cofactor protein (CD46), predispose to development of familial hemolytic uremic syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:12966–12971
 74. Noris M, Brioschi S, Caprioli J, Todeschini M, Bresin E, Porrati F, Gamba S, Remuzzi G. Familial haemolytic uraemic syndrome and an MCP mutation. *Lancet* 2003;362:1542–1547
 75. Fremaux-Bacchi V, Moulton EA, Kavanagh D, Dragon-Durey MA, Blouin J, Caudy A, Arzouk N, Cleper R, Francois M, Guest G, Pourrat J, Seligman R, Fridman WH, Loirat C, Atkinson JP. Genetic and functional analyses of membrane cofactor protein (CD46) mutations in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2017–2025
 76. Fremaux-Bacchi V, Dragon-Durey MA, Blouin J, Vigneau C, Kuypers D, Boudailliez B, Loirat C, Rondeau E, Fridman WH. Complement factor I: a susceptibility gene for atypical haemolytic uraemic syndrome. *J Med Genet* 2004;41:e84
 77. Kavanagh D, Kemp EJ, Mayland E, Winney RJ, Duffield JS, Warwick G, Richards A, Ward R, Goodship JA, Goodship TH. Mutations in complement factor I predispose to development of atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2150–2155
 78. Kavanagh D, Richards A, Noris M, Hauhart R, Liszewski MK, Karpman D, Goodship JA, Fremaux-Bacchi V, Remuzzi G, Goodship TH, Atkinson JP. Characterization of mutations in complement factor I (CFI) associated with hemolytic uremic syndrome. *Mol Immunol* 2008;45:95–105
 79. Nilsson SC, Nilsson SC, Kalchishkova N, Trouw LA, Fremaux-Bacchi V, Villoutreix BO, Blom AM. Mutations in complement factor I as found in atypical hemolytic uremic syndrome lead either to altered secretion or altered function of factor I. *Eur J Immunol* 2010;40:172–185
 80. Goicoechea de Jorge E, Harris CL, Esparza-Gordillo J, Carreras L, Arranz EA, Garrido CA, López-Trascasa M, Sánchez-Corral P, Morgan BP, Rodríguez de Córdoba S. Gain-of-function mutations in complement factor B are associated with

atypical hemolytic uremic syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:240–245

81. Roumenina LT, Jablonski M, Hue C, Blouin J, Dimitrov JD, Dragon-Durey MA, Cayla M, Fridman WH, Macher MA, Ribes D, Moulonguet L, Rostaing L, Satchell SC, Mathieson PW, Sautes-Fridman C, Loirat C, Regnier CH, Halbwachs-Mecarelli L, Fremeaux-Bacchi V. Hyperfunctional C3 convertase leads to complement deposition on endothelial cells and contributes to atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2009;114:2837–2845

82. Tawadrous H, Maga T, Sharma J, Kupferman J, Smith RJ, Schoeneman M. A novel mutation in the complement factor B gene (CFB) and atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2010;25:947–951

83. Fremeaux-Bacchi V, Miller EC, Liszewski MK, Strain L, Blouin J, Brown AL, Moghal N, Kaplan BS, Weiss RA, Lhotka K, Kapur G, Mattoo T, Nivet H, Wong W, Gie S, Hurault de Ligny B, Fischbach M, Gupta R, Hauhart R, Meunier V, Loirat C, Dragon-Durey MA, Fridman WH, Janssen BJ, Goodship TH, Atkinson JP. Mutations in complement C3 predispose to development of atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2008;112:4948–4952

84. Lhotka K, Janecke AR, Scheiring J, Petzlberger B, Giner T, Fally V, Würzner R, Zimmerhackl LB, Mayer G, Fremeaux-Bacchi V. A large family with a gain-of-function mutation of complement C3 predisposing to atypical hemolytic uremic syndrome, microhematuria, hypertension and chronic renal failure. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1356–1362

85. Esparza-Gordillo J, Jorge EG, Garrido CA, Carreras L, López-Trascasa M, Sánchez-Corral P, de Córdoba SR. Insights into hemolytic uremic syndrome: Segregation of three independent predisposition factors in a large, multiple affected pedigree. *Mol Immunol* 2006;43:1769–1775

86. Fremeaux-Bacchi V, Kemp EJ, Goodship JA, Dragon-Durey MA, Strain L, Loirat C, Deng HW, Goodship TH. The development of atypical HUS is influenced by susceptibility factors in factor H and membrane cofactor protein-evidence from two independent cohorts. *J Med Genet* 2005;42:852–856

87. Caprioli J, Castelletti F, Bucchioni S, Bettinaglio P, Bresin E, Pianetti G, Gamba S, Brioschi S, Daina E, Remuzzi G, Noris M. International Registry of Recurrent and Familial HUS/TTP. Complement factor H mutations and gene polymorphisms in haemolytic uraemic syndrome: the C-257T, the A2089G and the G2881T polymorphisms are strongly associated with the disease. *Hum Mol Genet* 2003;12:3385–3395

88. Abarrategui-Garrido C, Martínez-Barricarte R, López-Trascasa M, de Córdoba SR, Sánchez-Corral P. Characterization of complement factor H-related (CFHR) proteins in plasma reveals novel genetic variations of CFHR1 associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2009;114:4261–4271

89. Blom AM, Bergström F, Edey M, Diaz-Torres M, Kavanagh D, Lampe A, Goodship JA, Strain L, Moghal N, McHugh M, Inward C, Tomson C, Fremeaux-Bacchi V, Villoutreix BO, Goodship TH. A novel non-synonymous polymorphism (p.Arg240His) in C4b-binding protein is associated with atypical hemolytic uremic syndrome and leads to impaired alternative pathway cofactor activity. *J Immunol* 2008;180:6385–6391

90. Ariceta G, Besbas N, Johnson S, Karpman D, Landau D, Licht C, Loirat C, Pecoraro C, Tylor C, Van De Kar N, Van De Wall J, Zimmerhackl L. Guidelines for the investigation and initial therapy of diarrhea negative haemolytic uraemic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009;24:687–696

91. Taylor CM, Machin S, Wigmore SJ, Goodship TH. Clinical Practice Guidelines for the management of atypical Haemolytic Uraemic Syndrome in the United Kingdom. *Br J Haematol* 2010;148:37–47

92. Huang DT, Chi H, Lee HC, Chiu NC, Huang FY. T-antigen activation for prediction of pneumococcus-induced hemolytic uremic syndrome and hemolytic anemia. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:608–610

93. Waters AM, Kerecuk L, Luk D, Haq MR, Fitzpatrick MM, Gilbert RD, Inward C, Jones C, Pichon B, Reid C, Slack MP, Van't Hoff W, Dillon MJ, Taylor CM, Tullus K. Hemolytic uremic syndrome

associated with invasive pneumococcal disease: the United Kingdom experience. *J Pediatr* 2007;151:140–144

94. Copelovitch L, Kaplan BS. Streptococcus pneumoniae-associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2008;23:1951–1956

95. Loirat C, Girma JP, Desconclois C, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura related to severe ADAMTS13 deficiency in children. *Pediatr Nephrol* 2009;24:19–29

96. Noris M, Bucchioni S, Galbusera M, Donadelli R, Bresin E, Castelletti F, Caprioli J, Brioschi S, Scheiflinger F, Remuzzi G. International Registry of Recurrent and Familial HUS/TTP. Complement factor H mutation in familial thrombotic thrombocytopenic purpura with ADAMTS13 deficiency and renal involvement. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1177–1183

97. Kokame K, Nobe Y, Kokubo Y, Okayama A, Miyata T. FRET-S-VWF73, a first fluorogenic substrate for ADAMTS13 assay. *Br J Haematol* 2005;129:93–100

98. Bouts AH, Roofthoof MT, Salomons GS, Davin JC. CD46-associated atypical hemolytic uremic syndrome with uncommon course caused by cblC deficiency. *Pediatr Nephrol* 2010;25:2547–2548

99. Guignon V, Fremeaux-Bacchi V, Giraudier S, Favier R, Borderie D, Massy Z, Mougenot B, Rosenblatt DS, Deschênes G. Late-onset thrombotic microangiopathy caused by cblC disease: association with a factor H mutation. *Am J Kidney Dis* 2005;45:588–595

100. Fakhouri F, Jablonski M, Lepercq J, Blouin J, Benachi A, Hourmant M, Pirson Y, Dürrbach A, Grünfeld JP, Knebelmann B, Fremeaux-Bacchi V. Factor H, membrane cofactor protein, and factor I mutations in patients with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count syndrome. *Blood* 2008;112:4542–4545

101. Le Quintrec M, Lionet A, Kamar N, Karras A, Barbier S, Buchler M, Fakhouri F, Provost F, Fridman WH, Thervet E, Legendre C, Zuber J, Fremeaux-Bacchi V. Complement mutation associated de novo thrombotic microangiopathy following kidney transplantation. *Am J Transplant* 2008;8:1694–1701

102. Salmon JE, Heuser C, Triebwasser M, Liszewski MK, Kavanagh D, Roumenina L, Branch DW, Goodship T, Fremeaux-Bacchi V, Atkinson JP. Mutations in Complement Regulatory Proteins Predispose to Preeclampsia: A Genetic Analysis of the PROMISSE Cohort. *PLoS Med* 2011;8:e1001013

103. Loirat C, Garnier A, Sellier-Leclerc AL, Kwon T. Plasma therapy in atypical hemolytic uremic syndrome. *Semin Thromb Hemost* 2010;36:673–681

104. Pichette V, Quérin S, Schürch W, Brun G, Lehner-Netsch G, Delage JM. Familial hemolytic uremic syndrome and homozygous factor H deficiency 1994;24:936–941

105. Landau D, Shalev H, Levy-Finer G, Polonsky A, Segev Y, Katchko L. Familial hemolytic uremic syndrome associated with complement factor H deficiency. *J Pediatr* 2001;138:412–417

106. Nathanson S, Fremeaux-Bacchi V, Deschênes G. Successful plasma therapy in hemolytic uremic syndrome with factor H deficiency. *Pediatr Nephrol* 2001;16:554–556

107. Nathanson S, Ulinski T, Fremeaux-Bacchi V, Deschênes G. Secondary failure of plasma therapy in factor H deficiency. *Pediatr Nephrol* 2006;21:1769–1771

108. Licht C, Weyersberg A, Heinen S, Stapenhorst L, Devenge J, Beck B, Waldherr R, Kirschfink M, Zipfel PF, Hoppe B. Successful plasma therapy for atypical hemolytic uremic syndrome caused by factor H deficiency owing to a novel mutation in the complement cofactor protein domain 15. *Am J Kidney Dis* 2005;45:415–421

109. Cho HY, Lee BS, Moon KC, Ha IS, Cheong HI, Choi Y. Complete factor H deficiency associated atypical hemolytic uremic syndrome in a neonate. *Pediatr Nephrol* 2007;22:874–880

110. Stratton JD, Warwicker P. Successful treatment of factor H-related haemolytic uraemic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:684–685

111. Gerber A, Kirchhoff-Moradpour AH, Obieglo S, Brandis M, Kirschfink M, Zipfel PF, Goodship JA, Zimmerhackl LB. Successful (?) therapy of hemolytic-uremic syndrome with factor H abnormality. *Pediatr Nephrol* 2003;18:952–955

112. Filler G, Radhakrishnan S, Strain L, Hill A, Knoll G, Good-

- ship TH. Challenges in the management of infantile factor H associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004;19:908
113. Davin JC, Strain L, Goodship THJ. Plasma therapy in atypical haemolytic uremic syndrome: lessons from a family with a factor H mutation. *Pediatr Nephrol* 2008;23:1517–1521
114. Lapeyraque AL, Wagner E, Phan V, Clermont MJ, Merouani A, Frémeaux-Bacchi V, Goodship TH, Robitaille P. Efficacy of plasma therapy in atypical hemolytic uremic syndrome with complement factor H mutations. *Pediatr Nephrol* 2008;8:1363–1366
115. De S, Waters AM, Segal AO, Trautmann A, Harvey EA, Licht C. Severe atypical HUS caused by CFH S1191L-case presentation and review of treatment options. *Pediatr Nephrol* 2010;25:97–104
116. Ohali M, Shalev H, Schlesinger M, Katz Y, Kachko L, Carmi R, Sofer S, Landau D. Hypocomplementemic autosomal recessive hemolytic uremic syndrome with decreased factor H. *Pediatr Nephrol* 1998;12:619–624
117. Abarrategui-Garrido C, Melgosa M, Peña-Carrión A, de Jorge EG, de Córdoba SR, López-Trascasa M, Sánchez-Corral P. Mutations in proteins of the alternative pathway of complement and the pathogenesis of atypical hemolytic uremic syndrome. *Am J Kidney Dis* 2008;52:171–180
118. Sethi SK, Dragon-Durey MA, Thaker N, Hari P, Bagga A. Hemolytic uremic syndrome due to homozygous factor H deficiency. *Clin Exp Nephrol* 2009;13:526–530
119. Nilsson SC, Karpman D, Vaziri-Sani F, Kristoffersson AC, Salomon R, Provot F, Frémeaux-Bacchi V, Trouw LA, Blom AM. A mutation in factor I that is associated with atypical hemolytic uremic syndrome does not affect the function of factor I in complement regulation. *Mol Immunol* 2007;44:1835–1844
120. Davin JC, Buter N, Groothoff J, van Wijk J, Bouts A, Strain L, Goodship T. Prophylactic plasma exchange in CD46-associated atypical haemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009;24:1757–1760
121. Chatelet V, Frémeaux-Bacchi V, Lobbedez T, Fichoux M, de Ligny BH. Safety and long-term efficacy of eculizumab in a renal transplant patient with recurrent atypical hemolytic-uremic syndrome. *Am J Transplant* 2009;9:2644–2645
122. Kwon T, Dragon-Durey MA, Macher MA, Baudouin V, Maisin A, Peuchmaur M, Frémeaux-Bacchi V, Loirat C. Successful pre-transplant management of a patient with anti-factor H autoantibodies-associated haemolytic uremic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:2088–2090
123. Lionet A, Provot F, Glowacki F, Veronique Frémeaux-Bacchi V, Hazzan M. A case of adult atypical haemolytic uremic syndrome related to anti-factor H autoantibodies successfully treated by plasma exchange, corticosteroids and rituximab. *NDT Plus* 2009;2:458–460
124. Boyer O, Balzamo E, Charbit M, Biebuyck-Gougé N, Salomon R, Dragon-Durey MA, Frémeaux-Bacchi V, Niaudet P. Pulse cyclophosphamide therapy and clinical remission in atypical hemolytic uremic syndrome with anti-complement factor H autoantibodies. *Am J Kidney Dis* 2010;55:923–927
125. Saland JM, Ruggenenti P, Remuzzi G. Consensus Study Group. Liver-kidney transplantation to cure atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:940–949
126. Michon B, Moghrabi A, Winikoff R, Barrette S, Bernstein ML, Champagne J, David M, Duval M, Hume HA, Robitaille N, Bélisle A, Champagne MA. Complications of apheresis in children. *Transfusion* 2007;47:1837–1842
127. Witt V, Stegmayr B, Ptak J, Wikström B, Berlin G, Axelson CG, Griskevicius A, Centoni PE, Liumbruno GM, Molfettini P, Audzijonienė J, Mokvist K, Sojka BN, Norda R, Ramlow W, Blaha M, Evergren M, Tomaz J. World apheresis registry data from 2003 to 2007, the pediatric and adolescent side of the registry. *Transfus Apher Sci* 2008;39:255–260
128. Bresin E, Daina E, Noris M, Castelletti F, Stefanov R, Hill P, Goodship HT, Remuzzi G. Outcome of renal transplantation in patients with Non-Shiga-Toxin associated hemolytic syndrome: prognostic significance of genetic background. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:88–99
129. Loirat C, Frémeaux-Bacchi V. Hemolytic uremic syndrome recurrence after renal transplantation. *Pediatr Transpl* 2008;12:619–629
130. Noris M, Remuzzi G. Thrombotic microangiopathy after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2010;10:1517–1523
131. Zuber J, Le Quintrec M, Sberro-Soussan R, Loirat C, Frémeaux-Bacchi V, Legendre C. New insights into postrenal transplant hemolytic uremic syndrome. *Nat Rev Nephrol* 2011;7:23–35
132. Chan MR, Thomas CP, Torrealba JR, Djamali A, Fernandez LA, Nishimura CJ, Smith RJ, Samaniego MD. Recurrent atypical hemolytic uremic syndrome associated with factor I mutation in a living related renal transplant recipient. *Am J Kidney Dis* 2009;53:321–326
133. Le Quintrec M, Zuber J, Noel LH, Thervet E, Frémeaux-Bacchi V, Niaudet P, Fridman WH, Legendre C, Dragon-Durey MA. Anti-Factor H autoantibodies in a fifth renal transplant recipient with atypical hemolytic and uremic syndrome. *Am J Transplant* 2009;9:1223–1229
134. Waters AM, Pappworth I, Marchbank K, Bockenbauer D, Tullus K, Pickering MC, Strain L, Sebire N, Shroff R, Marks SD, Goodship TH, Rees L. Successful renal transplantation in factor H autoantibody associated HUS with CFHR1 and 3 deficiency and CFH variant G2850T. *Am J Transplant* 2010;10:168–172
135. Oyen O, Strøm EH, Midtvedt K, Bentdal O, Hartmann A, Bergan S, Pfeffer P, Brekke IB. Calcineurin inhibitor-free immunosuppression in renal allograft recipients with thrombotic microangiopathy/hemolytic uremic syndrome. *Am J Transplant* 2006;6:412–418
136. Hirt-Minkowski P, Schaub S, Mayr M, Schifferli JA, Dickenmann M, Frémeaux-Bacchi V, Steiger J. Haemolytic uremic syndrome caused by factor H mutation: is single kidney transplantation under intensive plasmatherapy an option? *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:3548–3551
137. Davin JC, Gracchi V, Bouts A, Groothoff J, Strain L, Goodship T. Maintenance of Kidney Function Following Treatment With Eculizumab and Discontinuation of Plasma Exchange After a Third Kidney Transplant for Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Associated With a CFH Mutation. *Am J Kidney Dis* 2010;55:708–711
138. Albertazzi V, Bonucchi D, De Amicis S, Americo C, Ghiandai G, Cappelli G. A favorable 3-year outcome of kidney transplantation in atypical hemolytic uremic syndrome associated with a factor H mutation: case report. *Transplant Proc* 2010;42:1352–1354
139. Cruzado JM, de Córdoba SR, Melilli E, Bestard O, Rama I, Sánchez-Corral P, López-Trascasa M, Navarro I, Torras J, Gomà M, Grinyó JM. Successful renal transplantation in a patient with atypical hemolytic uremic syndrome carrying mutations in both factor I and MCP. *Am J Transplant* 2009;9:1477–1483
140. Remuzzi G, Ruggenenti P, Codazzi D, Noris M, Caprioli J, Locatelli G, Gridelli B. Combined kidney and liver transplantation for familial haemolytic uremic syndrome. *Lancet* 2002;359:1671–1672
141. Remuzzi G, Ruggenenti P, Colledan M, Gridelli B, Bertani A, Bettinaglio P, Bucchioni S, Sonzogno A, Bonanomi E, Sonzogno V, Platt JL, Perico N, Noris M. Hemolytic uremic syndrome: a fatal outcome after kidney and liver transplantation performed to correct factor h gene mutation. *Am J Transplant* 2005;5:1146–1150
142. Cheong HI, Lee BS, Kang HG, Hahn H, Suh KS, Ha IS, Choi Y. Attempted treatment of factor H deficiency by liver transplantation. *Pediatr Nephrol* 2004;19:454–458
143. Saland JM, Emre SH, Shneider BL, Benchimol C, Ames S, Bromberg JS, Remuzzi G, Strain L, Goodship TH. Favorable long-term outcome after liver-kidney transplant for recurrent hemolytic uremic syndrome associated with a factor H mutation. *Am J Transplant* 2006;6:1948–1952
144. Jalanko H, Peltonen S, Koskinen A, Puntilla J, Isoniemi H, Holmberg C, Pinomäki A, Armstrong E, Koivusalo A, Tukiainen E, Mäkisalo H, Saland J, Remuzzi G, de Córdoba S, Lassila R, Meri S, Jokiranta TS. Successful liver-kidney transplantation in two children with aHUS caused by a mutation in complement factor H. *Am J Transplant* 2008;8:216–221
145. Saland JM, Shneider BL, Bromberg JS, Shi PA, Ward

- SC, Magid MS, Benchimol C, Seikaly MG, Emre SH, Bresin E, Remuzzi G. Successful split liver-kidney transplant for factor H associated hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:201–206
146. Haller W, Milford DV, Goodship TH, Sharif K, Mirza DF, McKiernan PJ. Successful Isolated Liver Transplantation in a Child with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome and a Mutation in Complement Factor H. *Am J Transplant* 2010;10:2142–2147
147. Wilson C, Torpey N, Jaques B, Strain L, Talbot D, Manas D, Goodship T. Successful simultaneous liver-kidney transplant in an adult with atypical hemolytic uremic syndrome associated with a mutation in complement factor H. *Am J Kidney Dis* 2011;58:109–112
148. Salant DJ. Targeting Complement C5 in Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:7–9
149. Brodsky RA. Advances in the diagnosis and therapy of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood Rev* 2008;22:65–74
150. Parker C. Eculizumab for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Lancet* 2009;373:759–767
151. Kelly RJ, Hill A, Arnold LM, Brooksbank GL, Richards SJ, Cullen M, Mitchell LD, Cohen DR, Gregory WM, Hillmen P. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. *Blood* 2011;117:6786–6792
152. Rosales A, Riedl M, Zimmerhackl LB. Thrombotic microangiopathy: atypical HUS: current diagnostic and therapeutic approaches. *Nat Rev Nephrol* 2010;6:504–506
153. Waters AM, Licht C. aHUS caused by complement dysregulation: new therapies on the horizon. *Pediatr Nephrol* 2011;26:41–57
154. Ram S, Lewis LA, Rice PA. Infections of people with complement deficiencies and patients who have undergone splenectomy. *Clin Microbiol Rev* 2010;23:740–780
155. Gruppo RA, Rother RP. Eculizumab for congenital atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009;360:544–546
156. Fremont OT, Gordon CA, Hand MM. Eculizumab treatment for aHUS in a child with positive family history. PUB715, 42nd Annual Meeting of the American Society of Nephrology, San Diego, California, USA. 2009
157. Mache CJ, Acham-Roschitz B, Frémeaux-Bacchi V, Kirschfink M, Zipfel PF, Roedel S, Vester U, Ring E. Complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1312–1316
158. Köse O, Zimmerhackl LB, Junggraithmayr T, Mache C, Nürnberger J. New treatment options for atypical hemolytic uremic syndrome with the complement inhibitor eculizumab. *Semin Thromb Hemost* 2010;36:669–672
159. Lapeyraque AL, Frémeaux-Bacchi V, Robitaille P. Efficacy of eculizumab in a patient with factor-H-associated atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2011;26:621–624
160. Prescott HC, Wu HM, Cataland SR, Baiocchi RA. Eculizumab therapy in an adult with plasma exchange-refractory atypical hemolytic uremic syndrome. *Am J Hematol* 2010;5:976–977
161. Ohanian M, Cable C, Halka K. Eculizumab safely reverses neurologic impairment and eliminates need for dialysis in severe atypical haemolytic uremic syndrome. *Clin Pharmacology: Advances and Applications* 2011;3:5–12
162. Nürnberger J, Philipp T, Witzke O, Opazo Saez A, Vester U, Baba HA, Kribben A, Zimmerhackl LB, Janecke AR, Nagel M, Kirschfink M. Eculizumab for atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009;360:542–544
163. Châtelet V, Lobbedez T, Frémeaux-Bacchi V, Ficheux M, Ryckelynck JP, Hurault de Ligny B. Eculizumab: safety and efficacy after 17 months of treatment in a renal transplant patient with recurrent atypical hemolytic-uremic syndrome: case report. *Transplant Proc* 2010;42:4353–4355
164. Legault DJ, Boelkins MR. Successful treatment of aHUS recurrence and arrest of plasma exchange resistant TMA post-renal transplantation with the terminal complement inhibitor eculizumab. Poster 2421, 51st Meeting of the American Society of Hematology, New Orleans, LA, USA. 2009
165. Larrea CF, Cofan F, Oppenheimer F, Campistol JM, Escolar G, Lozano M. Efficacy of eculizumab in the treatment of recurrent atypical hemolytic-uremic syndrome after renal transplantation. *Transplantation* 2010;89:903–904
166. Al-Akash SI, Almond PS, Savell VH Jr, Gharaybeh SI, Hogue C. Eculizumab induces longterm remission in recurrent post-transplant HUS associated with C3 gene mutation. *Pediatr Nephrol* 2011;26:613–619
167. Zimmerhackl LB, Hofer J, Cortina G, Mark W, Wurzner R, Junggraithmayr TC, Khursigara G, Kliche KO, Radauer W. Prophylactic eculizumab after renal transplantation in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2010;362:1746–1748
168. Weitz M, Amon O, Bassler D, Koenigsrainer A, Nadalin S. Prophylactic eculizumab prior to kidney transplantation for atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2011;26:1325–1329
169. Nester C, Stewart Z, Myers D, Jetton J, Nair R, Reed A, Thomas C, Smith R, Brophy P. Pre-emptive Eculizumab and Plasmapheresis for Renal Transplant in Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:1488–1494
170. Legendre C, Babu S, Furman RR, Sheerin NS, Cohen DJ, Gaber AO, Eitner F, Delmas Y, Loirat C, Greenbaum LA, Zimmerhackl LB. Safety and efficacy of Eculizumab in aHUS resistant to plasma Therapy: interim analysis from a Phase II trial. FC 406, 43rd Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Denver, CO, USA. 2010. pp. 16–21
171. Muus P, Legendre C, Douglas K, Hourmant M, Delmas Y, Herthelius BM, Trivelli A, Loirat C, Goodship TH, Licht C. Safety and efficacy of eculizumab in aHUS patients on chronic plasma therapy: Interim analysis of a phase II trial. Poster 1274, 43rd Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Denver, CO, USA. 2010. pp. 16–21
172. List of the various Open Label Multicenter Trials of Eculizumab In Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. <http://clinicaltrials.gov>
173. Emlen W, Li W, Kirschfink M. Therapeutic complement inhibition: new developments. 2010;36:660–668
174. Fakhouri F, de Jorge EG, Brune F, Azam P, Cook HT, Pickering MC. Treatment with human complement factor H rapidly reverses renal complement deposition in factor H-deficient mice. *Kidney Int* 2010;78:279–286
175. Schmidt CQ, Slingsby FC, Richards A, Barlow PN. Production of biologically active recombinant human factor H in therapeutically useful quantities. *Protein Expr Purif* 2011;76:254–263
176. Büttner-Mainik A, Parsons J, Jérôme H, Hartmann A, Lamer S, Schaaf A, Schlosser A, Zipfel PF, Reski R, Decker EL. Production of biologically active recombinant human factor H in *Physcomitrella*. *Plant Biotechnol J* 2011;9:373–383
177. Loirat C, Macher MA, Elmaleh-Berges M, Kwon T, Deschênes G, Goodship TH, Majoie C, Davin JC, Blanc R, Savatovsky J, Moret J, Frémeaux-Bacchi V. Non-atheromatous arterial stenoses in atypical haemolytic uraemic syndrome associated with complement dysregulation. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:3421–3425
178. Davin JC, Majoie C, Groothoff J, Gracchi V, Bouts A, Goodship TH, Loirat C. Prevention of large-vessel stenoses in atypical hemolytic uremic syndrome associated with complement dysregulation. *Pediatr Nephrol* 2011;26:155–157

Перевод с английского Воронковой Е.В.

Поступила в редакцию 15.03.2012 г.
Принята в печать 04.04.2012 г.