

16+

ISSN 2078-1008

ТРОМБОЗ ГЕМОСТАЗ И РЕОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ



EUROPEAN AND MEDITERRANEAN LEAGUE
AGAINST THROMBOTIC DISEASES IS ASSOCIATED
WITH RUSSIAN NATIONAL ASSOCIATION
ON THROMBOSIS AND HEMOSTASIS

№4
2019



www.hemostas.ru

АТИПИЧНЫЙ ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ, КЛИНИКЕ, ПОДХОДАХ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ

Н.Л. Козловская^{1,2}

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница № 20 имени А.К. Ерамишанцева

Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 129327 Москва, ул. Ленская, 15;

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) — ультраредкое (орфанное) заболевание прогрессирующего течения, представляющее собой системную тромботическую микроангиопатию (ТМА) вследствие хронической неконтролируемой активации альтернативного пути комплемента. В настоящее время установлено, что генетические аномалии комплемента, которые раньше рассматривали как основную причину заболевания, являются лишь фактором, предрасполагающим к возникновению ТМА. Классическую триаду клинических проявлений аГУС составляют тромбоцитопения, микроангиопатическая гемолитическая анемия и острое повреждение почек. У большинства пациентов независимо от возраста отмечается артериальная гипертензия, основными причинами которой являются гиперренинемия вследствие ишемии ткани почек, обусловленной ТМА, и перегрузка объемом при наличии олиго/анурии. Атипичный ГУС представляет собой системную ТМА, при которой могут поражаться не только почки, но и другие жизненно важные органы — головной мозг, сердце, легкие, пищеварительный тракт, глаза и др. Диагноз аГУС — это диагноз исключения. Он устанавливается на основании характерной клинической картины после исключения других форм ТМА, как первичных, так и вторичных. Для исключения тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП) всем больным с ТМА необходимо определение активности ADAMTS-13: снижение ее до 10% и менее является диагностическим маркером ТТП. У пациентов с аГУС и другими ТМА активность ADAMTS-13 может быть снижена, однако всегда превышает 10%. Инновационным подходом к лечению аГУС, используемым в клинической практике в течение последнего десятилетия, стало применение экулизумаба — препарата группы комплемент-ингибирующих антител, который является препаратом патогенетической терапии аГУС. Экулизумаб является средством «первой линии» для лечения детей с установленным диагнозом аГУС, при семейном характере заболевания, наличии экстраренальных проявлений. Совершенствование методов диагностики и внедрение новых подходов к лечению позволяет быстрее заподозрить и купировать проявления аГУС, добиться стойкой ремиссии и улучшить прогноз.

Ключевые слова: атипичный гемолитико-уремический синдром, патология системы комплемента, тромботическая микроангиопатия, патогенетическая терапия, экулизумаб.

DOI: 10.25555/THR.2019.4.0895

ATYPICAL HEMOLYTIC UREMIC SYNDROME: CURRENT UNDERSTANDING OF THE PATHOGENESIS, CLINIC, APPROACHES TO DIAGNOSIS AND TREATMENT

Natalya L. Kozlovskaya^{1,2}

¹City Clinical Hospital № 20 named after A.K. Eramishantsev,

Moscow Healthcare Department; 15 ul. Lenskaya, Moscow 129327, Russia;

²People's Friendship University of Russia; 6 ul. Miklukho-Maklaya, Moscow 117198, Russia

Atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) is an ultra rare (orphan) progressive disease that is a systemic thrombotic microangiopathy (TMA) due to chronic uncontrolled activation of the alternative complement pathway. It is currently established that complement genetic abnormalities that were previously considered the main cause of the disease, are only a factor predisposing to TMA occurrence. The classic triad of aHUS clinical manifestations is thrombocytopenia, microangiopathic hemolytic anemia and acute kidney damage. Most patients, regardless of age, have arterial hypertension; the main reasons of hypertension are hyperreninemia (due to kidney tissue ischemia because of TMA) and volume overload in the presence of oligo/anuria. Atypical HUS is a systemic TMA that affected not only the kidneys, but also other vital organs — brain, heart, lungs, digestive tract, eyes, etc. The diagnosis of aHUS is a diagnosis of exclusion that is established on the basis of specific clinical picture after exclusion of other forms of TMA, both primary and secondary. To exclude thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP), all patients with TMA need to determine ADAMTS-13 activity: its reducing to 10% or less is a diagnostic marker of TTP. In patients with aHUS and other TMA, ADAMTS-13 activity may be reduced, but always exceeds 10%. The innovative pathogenetic approach to aHUS treatment over the last decade became the application of eculizumab that is a drug from complement-inhibitory antibodies group. Eculizumab is a first-line treatment for children with proven aHUS diagnosis, with familial disease, with extrarenal manifestations. Progress in diagnostic methods and new treatment approaches allows us to quickly suspect and stop the manifestations of aHUS, achieve stable remission and improve the prognosis.

Key words: atypical hemolytic uremic syndrome, complement system pathology, thrombotic microangiopathy, pathogenetic therapy, eculizumab.

DOI: 10.25555/THR.2019.4.0895

ВВЕДЕНИЕ

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) — ультраредкое (орфанное) заболевание прогрессирующего течения, представляющее собой системную тромботическую микроангиопатию (ТМА) вследствие хронической неконтролируемой активации альтернативного пути комплемента (АПК) [1, 2]. Распространенность аГУС в России точно не установлена, но сопоставима с таковой в Европе, где составляет 1,5–1,8 случаев на 1 млн населения, и в США — около 2 случаев на 1 млн. Заболеваемость аГУС оценивается примерно как 0,2–0,5 на 1 млн/год [3]. Заболевание может развиваться в любом возрасте, причем у большинства пациентов (58%) в возрасте старше 18 лет («молодые взрослые»). В педиатрической практике в 70% случаев болезнь дебютирует в возрасте до 2 лет и еще в 25% — до 6 лет. Развитие симптомокомплекса ТМА у ребенка младше 6 мес в первую очередь требует исключения аГУС. Мужчины и женщины заболевают с равной частотой, но последние чаще в более старшем возрасте.

До настоящего времени вопросы классификации ГУС остаются предметом дискуссий. Традиционно аГУС подразделяют на семейный и спорадический. На долю семейного аГУС (диагностируемого, по крайней мере, у двух членов семьи) приходится всего 10–20%, тогда как спорадический аГУС, при котором отсутствует семейный анамнез, встречается у 80–90% пациентов. Следует помнить, что отсутствие заболевания у родственников не исключает его наследственного характера, поскольку здоровые члены семьи пациента с аГУС могут оказаться носителями патогенных мутаций в системе комплемента [3]. В последнее время некоторые исследователи предлагают классифицировать аГУС на первичный и вторичный. Под первичным подразумевается аГУС, обусловленный дефектом генов АПК или антителами к СФН (фактор комплемента Н), тогда как под вторичным — аГУС, развивающийся у пациентов с ассоциированными состояниями: лекарственной терапией, аутоиммунными заболеваниями, инфекциями, опухолями, гломерулопатиями и др. [4, 5], у которых частота выявления мутаций в генах комплемента на порядок ниже, чем в популяции больных аГУС, и сопоставима с общепопуляционной.

Механизмы развития аГУС

Атипичный ГУС обусловлен генетическими нарушениями или изменениями иммунной системы, приводящими к патологии системы комплемента, что послужило основанием для появления термина «комплемент-опосредованная ТМА», который сегодня стал синонимом термина «аГУС». Атипичный ГУС ассоциирован со следующими дефектами АПК [1, 6]:

- мутациями генов регуляторных белков и компонентов комплемента СФН (фактор Н), МСР (мембранный кофакторный протеин), СФИ (фактор I), ТНВД (тромбомодулин), СФВ (фактор В) и СЗ;
- антителами к СФН.

Имеющиеся у пациентов с аГУС мутации приводят к нарушению защиты эндотелиальных клеток от активации системы комплемента вследствие дефицита или чаще функциональных нарушений белков-регуляторов. В норме регуляторы активности АПК и факторы, усиливающие его активность (СФВ и СЗ), находятся в строго сбалансированном состоянии. Генетический дефект регуляторных протеинов (СФН, СФИ, МСР и ТНВД) вызывает снижение их функциональной активности. Напротив, мутации в генах СФВ и СЗ усиливают их активность, приводя к дисбалансу между факторами контроля и активации в сторону преобладания последних. Это вызывает повреждение эндотелиальных клеток с последующим тромбообразованием в сосудах микроциркуляторного русла. Преимущественное поражение почек при аГУС связано с особым строением эндотелия клубочков, которое обеспечивает повышенную чувствительность к повреждению, обусловленному нарушенной регуляцией комплемента.

У пациентов с аГУС наиболее часто (около 30% случаев) обнаруживают мутации гена СФН. Реже встречаются мутации других генов. Более чем у 20% пациентов с аГУС, преимущественно у детей, выявляют аутоантитела к СФН — основному регуляторному протеину АПК, наличие которых приводит к тем же последствиям, что и его мутации. «Антительный» аГУС склонен к частому рецидивированию [1, 7].

В настоящее время установлено, что генетические anomalies комплемента, которые раньше рассматривали как основную причину заболевания, являются лишь фактором, предрасполагающим к возникновению ТМА. Для реализации этой предрасположенности требуются дополнительные факторы, которые могут оказать влияние на развитие или прогрессирование аГУС. Такими факторами, называемыми комплемент-активирующими состояниями за способность индуцировать дополнительную активацию комплемента у предрасположенных лиц, служат инфекции дыхательных путей (18% случаев) и желудочно-кишечного тракта (24%), беременность (7%), трансплантация органов (5%) и проч. Однако почти у половины больных аГУС триггерные факторы идентифицировать не удается [2, 8].

Клиническая картина и принципы диагностики аГУС

Классическую триаду клинических проявлений аГУС составляют тромбоцитопения, микроангиопатическая гемолитическая анемия (МАГА) и острое повреждение почек (ОПП) [1, 2, 8].

Заболевание, как правило, начинается внезапно, нередко с неспецифических симптомов — слабости, утомляемости, общего недомогания, гриппоподобного синдрома. У взрослых пациентов в 20% случаев отмечается стертое начало с медленным прогрессированием. При этом до нескольких месяцев может персистировать анемия легкой степени при незначительной тромбоцитопении или ее отсутствии и сохранной функции почек.

У большинства пациентов клиническая картина представлена тромбоцитопенией, неиммунной МАГА

и ОПП. Тромбоцитопения (менее $150 \times 10^9/\text{л}$, чаще между $30 \times 10^9/\text{л}$ и $60 \times 10^9/\text{л}$, или снижение числа тромбоцитов более чем на 25% от исходного) является следствием потребления тромбоцитов в процессах микроциркуляторного тромбообразования.

Микроангиопатическая Кумбс-негативная гемолитическая анемия развивается в результате механического гемолиза эритроцитов вследствие их повреждения при контакте с тромбами. Наличие шизоцитов, низкий уровень гаптоглобина, высокий уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) крови и отрицательная реакция Кумбса подтверждают микроангиопатическую природу гемолиза.

Поражение почек, как правило, манифестирует ОПП с наличием олиго/анурии или без нее. При сохраненном диурезе отмечается протеинурия разной степени выраженности вплоть до развития нефротического синдрома; возможно появление гематурии. Около 20% взрослых больных демонстрируют в дебюте болезни лишь умеренный мочевого синдром без нарушения функции почек или изолированную протеинурию с незначительной азотемией. Большинство пациентов с аГУС в момент госпитализации нуждаются в проведении заместительной почечной терапии. У многих взрослых пациентов уже в исходе первого острого эпизода ТМА развивается терминальная почечная недостаточность.

У большинства пациентов независимо от возраста отмечается артериальная гипертензия (АГ), основными причинами которой являются гиперренинемия вследствие ишемии ткани почек, обусловленной ТМА, и перегрузка объемом при наличии олиго/анурии.

Атипичный ГУС представляет собой системную ТМА, при которой могут поражаться не только почки, но и другие жизненно важные органы — головной мозг, сердце, легкие, пищеварительный тракт, глаза и др. [9–12]. Экстраренальные проявления заболевания, связанные с поражением микроциркуляторного русла различных органов и систем, обнаруживают не менее чем у 20–30% пациентов, обычно в первые 6 мес от манифестации, причем две трети из них имеют более одного органного поражения, кроме почек.

Большинство пациентов имеет выраженный отечный синдром: массивные периферические и полостные отеки (анасарка, гидроторакс, гидроперикард, асцит). Основной его причиной является воздействие анафилотоксинов С3а и С5а, образующихся в процессе активации АПК и вызывающих освобождение гистамина, усиливающего сосудистую проницаемость. Вклад в формирование отеков вносит также ОПП и/или острая сердечная недостаточность.

Почти у половины больных имеется поражение центральной нервной системы (ЦНС) с разнообразными неврологическими проявлениями вплоть до комы.

У 40% больных с экстраренальной патологией развивается ТМА миокарда, которая проявляется дилатационной кардиомиопатией с признаками постепенно нарастающей или острой сердечной недостаточности, инфарктом миокарда, тяжелыми нарушениями ритма и проводимости, которые могут привести к внезапной смерти.

Легочная ТМА может стать причиной развития геморрагического альвеолита или острого респираторного дистресс-синдрома. Нарастающая вследствие этих причин дыхательная недостаточность в ряде случаев требует применения искусственной вентиляции легких.

Поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) встречается приблизительно у 30% больных аГУС и проявляется диареей, тошнотой, рвотой, абдоминальным болевым синдромом. Возможно развитие острого панкреатита с характерными клиническими признаками вплоть до панкреонекроза. Описано острое развитие сахарного диабета. У небольшой части больных наблюдаются ишемические некрозы печени, значительная выраженность которых может привести к развитию цирроза.

Редким проявлением аГУС является некротическое поражение кожи. Возможно развитие дигитальной гангрены, приводящей к ампутации пальцев рук и ног.

Примерно у 6% пациентов развивается полиорганная недостаточность, связанная с генерализованной ТМА, с поражением ЦНС, ишемией миокарда, легочным кровотечением и дыхательной недостаточностью, панкреатитом, печеночным цитолитическим синдромом, желудочно-кишечным кровотечением.

Принципы диагностики и специфические диагностические маркеры аГУС

До настоящего времени специфические диагностические маркеры аГУС отсутствуют. Диагноз аГУС — это диагноз исключения. Он устанавливается на основании характерной клинической картины после исключения других форм ТМА, как первичных, так и вторичных.

Диагностика ТМА основана на наличии тромбоцитопении и микроангиопатического гемолиза (МАГА) в сочетании с признаками поражения почек и/или экстра-ренального поражения [13] (рис. 1). Тромбоцитопению констатируют при количестве тромбоцитов $< 150 \times 10^9/\text{л}$ или на основании снижения их числа более чем на 25% от базального уровня (если известен). О наличии МАГА свидетельствуют шизоцитоз (число шизоцитов в мазке периферической крови свыше 0,1%) и/или повышенный уровень ЛДГ и/или снижение гаптоглобина. Подозрение на ТМА требует определения всех трех указанных маркеров, поскольку в отсутствие изменений одного из них и невыполненных исследованиях двух других диагноз ТМА может быть необоснованно отвергнут. Для исключения иммунной природы гемолиза всем больным с ТМА необходимо также выполнять реакцию Кумбса.

В случае констатации ТМА диагноз аГУС можно верифицировать, только исключив первичные ТМА — STEC-ГУС и ТТП. Диагноз STEC-ГУС можно отвергнуть на основании отсутствия шига-токсина в крови и стуле. Поскольку диарея встречается в дебюте не только STEC-ГУС, но также у трети пациентов с аГУС, скрининг на STEC-инфекцию необходим всем больным с признаками поражения ЖКТ. Лабораторные исследования следует выполнять в первые сутки госпитализации больного в стационар до начала антибактериальной терапии.

Для исключения ТТП всем больным с ТМА необходимо определение активности ADAMTS-13. Сниже-



Рис. 1. Алгоритм диагностики тромботической микроангиопатии [13].

Fig. 1. Algorithm for the diagnosis of thrombotic microangiopathy [13].

ние ее до 10% и менее (норма 80–110%) является диагностическим маркером ТТП [2, 14–15]. У пациентов с аГУС и другими ТМА активность ADAMTS-13 может быть снижена, однако всегда превышает 10%. Данное исследование необходимо выполнять до начала плазмотерапии. В случаях невозможности немедленного его выполнения у пациента с ТМА в тяжелом состоянии, чреватом неблагоприятным исходом, следует использовать правило, в соответствии с которым значения креатинина сыворотки $> 150\text{--}200$ мкмоль/л (1,7–2,3 мг/дл) и числа тромбоцитов $> 30 \times 10^9/l$ практически исключают диагноз ТТП. Поскольку выраженность тромбоцитопении прямо коррелирует с показателем активности ADAMTS-13, в последнее время появились сведения о том, что при стабильной умеренной тромбоцитопении не ниже $70 \times 10^9/l$ активность фермента можно не определять.

Исследование системы комплемента и аутоантител к фактору Н в диагностике аГУС

Исследование компонентов комплемента и факторов, регулирующих его активность, является важным инструментом в диагностике аГУС. Однако в настоящее время в реальной клинической практике доступно лишь определение концентрации С3 и С4 компонентов комплемента. Снижение содержания С3 при нормальном уровне С4 в крови больных с клинико-лабораторными признаками ТМА отмечается не более чем у 50% пациентов с аГУС. Нормальный показатель С3 не исключает диагноза аГУС, но выявленное снижение этого компонента может служить дополнительным аргументом в пользу данного диагноза.

Так называемый антителный аГУС, обусловленный выработкой аутоантител к фактору Н, чаще всего развивается у детей и подростков. В педиатрической практике анти-СФН-антитела обнаруживают примерно у 15–20% пациентов. Своевременное выявление анти-

СФН-антител определяет тактику лечения, поскольку их высокий титр требует назначения иммуносупрессантов в дополнение к комплемент-блокирующей терапии.

Биопсия почки для диагностики аГУС не обязательна, хотя в сомнительных и неясных ситуациях ее выполнение желательно. Обнаружение гистологических признаков ТМА может подтвердить диагноз в отсутствие полного лабораторного ее симптомокомплекса, что важно для своевременного начала терапии. Однако следует помнить, что нефробиопсия, как и любое инвазивное вмешательство, способно вызвать генерализацию микроангиопатического тромбообразования, дополнительно активируя комплемент. Генетическое исследование системы комплемента не является необходимым для постановки диагноза и не играет роли в решении вопроса о тактике лечения, поскольку его отрицательный результат не исключает наличия аГУС. Однако оно обязательно для определения прогноза трансплантации почки, если она планируется, при семейных формах аГУС и рецидивах заболевания.

Дифференциальная диагностика аГУС у взрослых и детей

Взрослые больные и подростки с симптомокомплексом ТМА нуждаются в исключении системных заболеваний: склеродермии, системной красной волчанки (СКВ), антифосфолипидного синдрома (АФС) [16]. Последний может развиваться как в рамках СКВ (вторичный АФС), так и как самостоятельное заболевание (первичный АФС). Сочетание клинико-лабораторных проявлений ТМА с наличием антифосфолипидных антител безусловно свидетельствует в пользу диагноза «катастрофический АФС», независимо от того, имеются или отсутствуют у пациента клинические и иммунологические признаки СКВ. В связи с этим у больных с несомненной ТМА следует обязательно определять серологические маркеры и СКВ и АФС, поскольку спектр маркеров определяет

терапевтическую тактику. Кроме системных заболеваний необходимо исключать ВИЧ-инфекцию, так как среди пациентов с ВИЧ-инфекцией частота ТМА выше, чем в общей популяции, и возрастает с прогрессированием заболевания (табл. 1).

Развитие ТМА во время беременности или сразу после родов требует незамедлительной верификации диагноза, поскольку акушерская ТМА может быть представлена не только аГУС и ТТП, но и специфическими гестационными видами патологии — преэклампсией и HELLP-синдромом, от своевременной диагностики которых зависит выбор тактики лечения и прогноз для матери и плода [17] (табл. 1).

У детей дифференциальную диагностику аГУС проводят с типичным ГУС, а также ГУС, индуцированным *Streptococcus pneumoniae*, продуцирующим нейраминидазу, и метилмалоновой ацидурией (табл. 1) [16, 18]. ГУС, ассоциированный с *Streptococcus pneumoniae*, наиболее часто встречается у детей младше 2 лет и составляет около 5% всех случаев ГУС в педиатрической практике. Нейраминидаза *Streptococcus pneumoniae* атакует N-ацетил-нейраминовую кислоту поверхности клеток, делая доступным для взаимодействия с собственными IgM антителами криптантген (холодовой) Томсен-Фриденрейха (Т антиген) — компонент клеточных мембран эритроцитов, тромбоцитов, эндотелиальных клеток клубочков. Положительный тест на Т-активацию свидетельствует о повышенном риске развития ГУС и определяет терапевтическую тактику: при этой форме ГУС введение свежезамороженной плазмы (СЗП) и неотмытых эритроцитов противопоказано.

Точная частота метилмалоновой ацидурии среди детей в Российской Федерации не определена, но, видимо, сопоставима с таковой в странах Европы, где она колеблется от 1:48000 до 1:61000. При подозрении на метилмалоновую ацидурию у пациентов с ТМА необходимо тщательное, в том числе и генетическое обследование (табл. 1).

Современные подходы к лечению аГУС у пациентов различных категорий

Плазмотерапия

В качестве терапии первой линии при любой недифференцированной ТМА сегодня следует применять плазмотерапию (ПТ) [2, 13, 15, 19]. В течение нескольких десятилетий ПТ эмпирически использовалась и как предпочтительный метод лечения аГУС. Накопленный за этот срок опыт свидетельствует об уменьшении летальности под действием СЗП. Следует отметить однако, что несмотря на достаточно высокую частоту положительного ответа на начало ПТ (более 60% в зависимости от вида мутаций генов комплемента), нормализация гематологических показателей в конечном итоге не превышает 50%, а частота восстановления функции почек еще ниже и составляет не более 15–20%. Сегодня СЗП, проводимую в режимах трансфузий (ПТ) или плазмообмена (ПО), рассматривают как патогенетическую терапию при ТТП и как инициальную (подготовительную) при аГУС [13, 15]. Донорская СЗП содержит функционально активные регуляторные белки системы комплемента, что позволяет устранить дефицит собственных естественных регуляторов — CFH и CFI, а также прекратить тромбообразование в сосудах ми-

Таблица 1 / Table 1

Дифференциальная диагностика атипичного гемолитико-уремического синдрома у детей и взрослых

Differential diagnosis of atypical hemolytic uremic syndrome in children and adults

Заболевание	Дифференциально-диагностические признаки
Типичный ГУС	Положительный результат при бактериологическом исследовании кала: посев на среду для выявления STEC (Mac Conkey для O157: H7), определение ДНК энтерогеморрагических <i>Escherichia coli</i> в образцах фекалий методом ПЦР; выявление в сыворотке антител к липополисахаридам наиболее распространенных в данном регионе серотипов <i>Escherichia coli</i>
Наследственная или приобретенная ТТП	Дефицит ADAMTS-13, выявление антител к ADAMTS-13
Нарушение метаболизма кобаламина (метилмалоновая ацидурия) — исключить у детей в возрасте до 6 мес	Тяжелый метаболический ацидоз, кетоз, гиперглицинемия, гипераммониемия, гиперурикемия, гипергомоцистеинемия, гипогликемия/гипергликемия, повышение в крови уровня пропионилкарнитина, иногда метилмалонилкарнитина и снижение содержания свободного карнитина; в моче значительное повышение концентрации метилмалоновой кислоты, 3-гидроксипропионовой, 3-гидрокси-п-валериановой, метил-лимонной кислоты, гомоцистина; мутация генов MUT, MMAA, MMAV, MMACHC, MMADHC, MCEE
<i>Streptococcus pneumoniae</i> — индуцированный ГУС — исключить у детей в возрасте до 5 лет	Ложноположительный тест Кумбса, положительный рост культуры (кровь, ликвор) или ПЦР, положительная реакция активации Т-лимфоцитов (экспозиция антигенов Томсен-Фриденрейха на эритроцитах)
Беременность — исключить HELLP-синдром, преэклампсию, ТТП	Тест на беременность, ферменты печени, срок гестации
Аутоиммунные заболевания (СКВ, АФС)	Анти-ДНК-антитела, антиядерные антитела, анти-кардиолипиновые антитела, анти-β ₂ -ГП1-антитела, волчаночный антикоагулянт
ВИЧ-инфекция	Положительные результаты иммунного блоттинга на ВИЧ-инфекцию
ТМА на фоне злокачественных новообразований, химиотерапии (митомин, блеомицин, цисплатин, ингибиторы VEGF), трансплантации, приема лекарственных препаратов (оральные контрацептивы, ингибиторы кальцинейрина, тиклопидин, клопидогрел, интерферон, хинин)	

кроциркуляторного русла за счет введения естественных компонентов плазмы, обладающих протеолитической активностью в отношении сверхкрупных мультимеров фактора Виллебранда, антикоагулянтов и компонентов системы фибринолиза. При ПО, кроме этого, происходит удаление измененных эндогенных циркулирующих ингибиторов комплемента и антител к фактору Н. Режим ПО предпочтительнее ПТ, поскольку позволяет вводить большие объемы СЗП без развития гиперволемии и гипергидратации. Количество сеансов ПО точно не определено, однако очевидно, что для решения вопроса о целесообразности продолжения ПТ или заключения о наличии плазморезистентности следует провести не менее 5 процедур. Критериями эффективности ПТ служат исчезновение тромбоцитопении и прекращение гемолиза, о чем свидетельствует нормализация значений ЛДГ. В связи с этим терапию СЗП необходимо контролировать ежедневным определением количества тромбоцитов и уровня ЛДГ. Стойкая нормализация числа тромбоцитов и прекращение гемолиза в течение не менее 2–3 дней является показанием к прекращению ПТ. В случае отсутствия эффекта от ПТ в течение первой недели с момента постановки диагноза аГУС следует изменить терапевтическую тактику, начав лечение комплемент-блокирующим препаратом экулизумаб. Вопрос об изменении подходов к лечению должен также ставиться при развитии в процессе ПТ нежелательных явлений

Комплемент-блокирующая терапия

Инновационным подходом к лечению аГУС, используемым в клинической практике в течение последнего десятилетия, стало применение экулизумаба — препарата группы комплемент-ингибирующих антител, который является средством патогенетической терапии и, следовательно, должен рассматриваться как препарат «первой линии» для пациентов с аГУС. Экулизумаб представляет собой моноклональные антитела против C5 компонента комплемента, блокирующие его расщепление и ингибирующие образование анафилотоксина C5a и мембраноатакующего комплекса C5b-C9, результатом чего является подавление провоспалительного, протромботического и литического действия комплемента [2, 15, 16, 20–22], предотвращающее повреждение эндотелия и прекращающее процессы микроциркуляторного тромбообразования. Применение экулизумаба приводит к обратному развитию ТМА и/или предупреждает прогрессирование поражения почек. Проведенные исследования продемонстрировали высокую эффективность препарата у большинства детей и взрослых — больных аГУС. Независимо от того, назначался ли экулизумаб пациентам с острым эпизодом ТМА и тяжелым ОПП, требующим диализной терапии, или с более длительным, прогрессирующим течением заболевания, приведшим к развитию почечной недостаточности, а также пациентам с плазмозависимостью, в подавляющем большинстве случаев (80–93%) лечение приводило к гематологической ремиссии и улучшению функции почек (вплоть до исчезновения потребности в диализе) с ее полной нормализацией у части пациентов [20, 21, 23].

Экулизумаб является средством «первой линии» для лечения детей с установленным диагнозом аГУС, при семейном характере заболевания, наличии экстра-ренальных проявлений. Назначение экулизумаба показано также детям до окончательной постановки диагноза аГУС при неэффективности ПТ или плазмозависимости, пациентам с подозрением на аГУС в тяжелом состоянии, обусловленном ОПП, требующим заместительной почечной терапии, и поражением ЦНС (судороги, кома) до получения результатов лабораторных тестов (ADAMTS-13 и шига-токсин), а также пациентам с установленным диагнозом аГУС при наличии органной дисфункции (длительностью не более 1 года) и отсутствии лабораторных критериев ТМА [16].

Взрослым пациентам с аГУС экулизумаб следует назначать в случаях неэффективности ПТ, плазмозависимости, развития нежелательных явлений в процессе ПТ, рецидивирующего течения заболевания или семейном его характере.

В 2019 г. на территории Российской Федерации был зарегистрирован первый биоаналог экулизумаба — препарат Элизария® (АО «ГЕНЕРИУМ»), прошедший необходимый комплекс доклинических и клинических исследований для подтверждения его биоаналогичности оригинальному препарату [24].

аГУС и трансплантация почки

Еще несколько лет назад диагноз аГУС был противопоказанием к выполнению пересадки почки из-за почти стопроцентной вероятности рецидива ТМА в трансплантате, что приводило к быстрой потере органа. Однако с началом применения экулизумаба ситуация изменилась. Сегодня пациентам с аГУС, достигшим терминальной почечной недостаточности, успешная трансплантация почки может быть произведена при обязательном назначении комплемент-блокирующей терапии [16, 25], хотя и в этом случае необходимо соблюдение некоторых условий. Выполнению операции обязательно должны предшествовать исследования генетического профиля системы комплемента и антител к CFH, результаты которых лежат в основе стратификации риска рецидивирования аГУС в послеоперационном периоде [25, 26]. При рецидиве ТМА в трансплантате почки у пациента с ранее установленным диагнозом аГУС независимо от срока, прошедшего с момента трансплантации, немедленно должна быть начата терапия экулизумабом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время аГУС остается трудно диагностируемым, грозным и непредсказуемым при естественном течении орфанным заболеванием, сопровождающимся высокой летальностью и, в лучшем случае, частой инвалидизацией. Вместе с тем совершенствование методов диагностики и внедрение новых подходов к лечению позволяет быстрее заподозрить и купировать проявления болезни, добиться стойкой ремиссии и улучшить прогноз пациентов.

Автор является лектором образовательных программ компании АО «ГЕНЕРИУМ».
The author is a lecturer in educational programs of GENERIUM JSC company.

ЛИТЕРАТУРА

- Noris M., Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med.* 2009;361(17):1676–87. DOI: 10.1056/NEJMra0902814.
- Campistol J.M., Arias M., Ariceta G. et al. An update for atypical haemolytic uremic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrologia.* 2015;35(5):421–47. DOI: 10.1016/j.nefro.2015.07.005.
- Sullivan M., Erlic Z., Hoffman M.M. et al. Epidemiological approach to identifying genetic predisposition for atypical hemolytic-uremic syndrome. *Ann Hum Genet.* 2010;74(1):17–26. DOI: 10.1111/j.1469–1809.2009.00554.x.
- Le Clech A., Simon-Tillaux N., Provot F. et al. Atypical and secondary hemolytic uremic syndromes have a distinct presentation and no common genetic risk factors. *Kidney Int.* 2019;95(6):1443–52. DOI: 10.1016/j.kint.2019.01.023.
- Besbas N., Karpman D., Landau D. et al.; European Paediatric Research Group for HUS. A classification of hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura, and related disorders. *Kidney Int.* 2006;70(3):423–31. DOI: 10.1038/sj.ki.5001581.
- Greenbaum L.A. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Adv Pediatr.* 2014;61(1):335–56. DOI: 10.1016/j.yapd.2014.04.001.
- Fremaux-Bacchi V., Fakhouri F., Garnier A. et al. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(4):554–62. DOI: 10.2215/CJN.04760512.
- Cataland S.R., Wu H.M. Diagnosis and management of complement mediated thrombotic microangiopathies. *Blood Rev.* 2014;28(2):67–74. DOI: 10.1016/j.blre.2014.01.003.
- Hofer J., Rosales A., Fischer C., Giner T. Extra-renal manifestations of complement-mediated thrombotic microangiopathies. *Front Pediatr.* 2014;2:97. DOI: 10.3389/fped.2014.00097.
- Swisher K.K., Doan J.T., Vesely S.K. et al. Pancreatitis preceding acute episodes of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: report of five patients with a systematic review of published reports. *Haematologica.* 2007;92(5):936–43. DOI: 10.3324/haematol.10963.
- Noris M., Remuzzi G. Cardiovascular complications in atypical hemolytic uremic syndrome. *Nat Rev Nephrol.* 2014;10(3):174–80. DOI: 10.1038/nrneph.2013.280.
- Sallee M., Daniel L., Piercecchi M. et al. Myocardial infarction is a complication of factor H associated atypical HUS. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(6):2028–32. DOI: 10.1093/ndt/gfq160.
- Azoulay E., Knoebl P., Garnacho-Montero J. et al. Expert statements on the standard of care in critically ill adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Chest.* 2017;152(2):424–34. DOI: 10.1016/j.chest.2017.03.055.
- Cataland S.R., Wu H.M. Atypical hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura: clinically differentiating the thrombotic microangiopathies. *Eur J Intern Med.* 2013;24(6):486–91. DOI: 10.1016/j.ejim.2013.05.007.
- Scully M., Hunt B.J., Benjamin S. et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol.* 2012;158(3):323–35. DOI: 10.1111/j.1365–2141.2012.09167.x.
- Fakhouri F., Zuber J., Frémeaux-Bacchi V., Loirat C. Haemolytic uremic syndrome. *Lancet.* 2017;390(10095):681–96. DOI: 10.1016/S0140–6736(17)30062–4.
- Fakhouri F., Roumenina L., Provot F. et al. Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(5):859–67. DOI: 10.1681/ASN.2009070706.
- Кузник Б.И., Стуров В.Г., Левшин Н.Ю. и др. Геморрагические и тромботические заболевания и синдромы у детей и подростков. Патогенез, клиника, диагностика, терапия и профилактика. *Новосибирск: Наука*, 2018. 524 с.
- Laurence J. Atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS): treating the patient. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2013;11(10), Suppl 15:4–15.
- Legendre C.M., Licht C., Muus P. et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med.* 2013;368(23):2169–81. DOI: 10.1056/NEJMoa1208981.
- Zuber J., Fakhouri F., Roumenina L.T. et al. Use of eculizumab for atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathies. *Nat Rev Nephrol.* 2012;8(11):643–57. DOI: 10.1038/nrneph.2012.214.
- Gruppo R.A., Rother R.P. Eculizumab for congenital atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med.* 2010;362:1746–8. DOI: 10.1056/NEJMc0809959.
- Fakhouri F., Delmas Y., Provot F. et al. Insights from the use in clinical practice of eculizumab in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome affecting the native kidneys: an analysis of 19 cases. *Am J Kidney Dis.* 2014;63(1):40–8. DOI: 10.1053/j.ajkd.2013.07.11.
- Иванов Р., Секарева Г., Кравцова О. и др. Правила проведения исследований биоаналоговых лекарственных средств (биоаналогов). *Фармакокинетика и фармакодинамика.* 2014;(1):21–36.
- Zuber J., Le Quintrec M., Sberro-Soussan R. et al. New insight into postrenal transplant hemolytic uremic syndrome. *Nat Rev Nephrol.* 2011;7(1):23–35. DOI: 10.1038/nrneph.2010.155.
- Okumi M., Tanabe K. Prevention and treatment of atypical hemolytic uremic syndrome after kidney transplantation. *Nephrology (Carlton).* 2016;21(Suppl 1):9–13. DOI: 10.1111/nep.12776.

REFERENCES

- Noris M., Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med.* 2009;361(17):1676–87. DOI: 10.1056/NEJMra0902814.
- Campistol J.M., Arias M., Ariceta G. et al. An update for atypical haemolytic uremic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrologia.* 2015;35(5):421–47. DOI: 10.1016/j.nefro.2015.07.005.
- Sullivan M., Erlic Z., Hoffman M.M. et al. Epidemiological approach to identifying genetic predisposition for atypical hemolytic-uremic syndrome. *Ann Hum Genet.* 2010;74(1):17–26. DOI: 10.1111/j.1469–1809.2009.00554.x.
- Le Clech A., Simon-Tillaux N., Provot F. et al. Atypical and secondary hemolytic uremic syndromes have a distinct presentation and no common genetic risk factors. *Kidney Int.* 2019;95(6):1443–52. DOI: 10.1016/j.kint.2019.01.023.
- Besbas N., Karpman D., Landau D. et al.; European Paediatric Research Group for HUS. A classification of hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura, and related disorders. *Kidney Int.* 2006;70(3):423–31. DOI: 10.1038/sj.ki.5001581.
- Greenbaum L.A. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Adv Pediatr.* 2014;61(1):335–56. DOI: 10.1016/j.yapd.2014.04.001.
- Fremaux-Bacchi V., Fakhouri F., Garnier A. et al. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(4):554–62. DOI: 10.2215/CJN.04760512.
- Cataland S.R., Wu H.M. Diagnosis and management of complement mediated thrombotic microangiopathies. *Blood Rev.* 2014;28(2):67–74. DOI: 10.1016/j.blre.2014.01.003.
- Hofer J., Rosales A., Fischer C., Giner T. Extra-renal manifestations of complement-mediated thrombotic microangiopathies. *Front Pediatr.* 2014;2:97. DOI: 10.3389/fped.2014.00097.
- Swisher K.K., Doan J.T., Vesely S.K. et al. Pancreatitis preceding acute episodes of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: report of five patients with a systematic review of published reports. *Haematologica.* 2007;92(5):936–43. DOI: 10.3324/haematol.10963.
- Noris M., Remuzzi G. Cardiovascular complications in atypical

- haemolytic uraemic syndrome. *Nat Rev Nephrol.* 2014;10(3):174–80. DOI: 10.1038/nrneph.2013.280.
12. Sallee M., Daniel L., Piercecchi M. et al. Myocardial infarction is a complication of factor H associated atypical HUS. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(6):2028–32. DOI: 10.1093/ndt/gfq160.
 13. Azoulay E., Knoebl P., Garnacho-Montero J. et al. Expert statements on the standard of care in critically ill adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Chest.* 2017;152(2):424–34. DOI: 10.1016/j.chest.2017.03.055.
 14. Cataland S.R., Wu H.M. Atypical hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura: clinically differentiating the thrombotic microangiopathies. *Eur J Intern Med.* 2013;24(6):486–91. DOI: 10.1016/j.ejim.2013.05.007.
 15. Scully M., Hunt B.J., Benjamin S. et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol.* 2012;158(3):323–35. DOI: 10.1111/j.1365–2141.2012.09167.x.
 16. Fakhouri F., Zuber J., Frémeaux-Bacchi V., Loirat C. Haemolytic uraemic syndrome. *Lancet.* 2017;390(10095):681–96. DOI: 10.1016/S0140–6736(17)30062–4.
 17. Fakhouri F., Roumenina L., Provot F. et al. Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(5):859–67. DOI: 10.1681/ASN.2009070706.
 18. Kuznik B.I., Sturov V.G., Levshin N. Yu. et al. Hemorrhagic and thrombotic diseases and syndromes in children and adolescents. Pathogenesis, clinic, diagnosis, therapy and prevention. [Gemorragicheskie i tromboticheskie zabolevaniya i sindromy u dete i podrostkov. Patogenez, klinika, diagnostika, terapiya i profilaktika]. *Novosibirsk: Nauka*, 2018. 524 s (in Russ.).
 19. Laurence J. Atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS): treating the patient. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2013;11(10), Suppl 15:4–15.
 20. Legendre C.M., Licht C., Muus P. et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med.* 2013;368(23):2169–81. DOI: 10.1056/NEJMoa1208981.
 21. Zuber J., Fakhouri F., Roumenina L.T. et al. Use of eculizumab for atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathies. *Nat Rev Nephrol.* 2012;8(11):643–57. DOI: 10.1038/nrneph.2012.214.
 22. Gruppo R.A., Rother R.P. Eculizumab for congenital atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med.* 2010;362:1746–8. DOI: 10.1056/NEJMc0809959.
 23. Fakhouri F., Delmas Y., Provot F. et al. Insights from the use in clinical practice of eculizumab in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome affecting the native kidneys: an analysis of 19 cases. *Am J Kidney Dis.* 2014;63(1):40–8. DOI: 10.1053/j.ajkd.2013.07.11.
 24. Ivanov R., Sekaryova G., Kravtsova O. et al. Guidelines of research biosimilar drugs. [Pravila provedeniya issledovaniy bioanalogovykh lekarstvennykh sredstv (bioanalogov)]. *Farmakokinetika i farmakodinamika.* 2014;(1):21–36 (in Russ.).
 25. Zuber J., Le Quintrec M., Sberro-Soussan R. et al. New insight into postrenal transplant hemolytic uremic syndrome. *Nat Rev Nephrol.* 2011;7(1):23–35. DOI: 10.1038/nrneph.2010.155.
 26. Okumi M., Tanabe K. Prevention and treatment of atypical hemolytic uremic syndrome after kidney transplantation. *Nephrology (Carlton).* 2016;21(Suppl 1):9–13. DOI: 10.1111/nep.12776.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Козловская Наталья Львовна — д.м.н., профессор, руководитель центра помощи беременным с патологией почек ГБУЗ «ГКБ № 20 им. А.К. Ерамишанцева ДЗМ»; профессор кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В.С. Моисеева медицинского института ФГАУ ВО «РУДН». E-mail: nkozlovskaya@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4275-0315>. SPIN: 1110-4764.

Для цитирования: Козловская Н.Л. Атипичный гемолитико-уремический синдром: современные представления о патогенезе, клинике, подходах к диагностике и лечению. *Тромбоz, гемостаз и реология.* 2019;(4):13–20.

Статья поступила: 07.10.2019; принята к печати: 29.11.2019.

ABOUT THE AUTHOR:

Kozlovskaya Natalya Lvovna — MD, PhD, Professor, Head of the center for assistance to pregnant women with kidney pathology, CCH № 20 n.a. A.K. Eramishantsev MHD; Professor, Department of Internal Medicine with a course of cardiology and functional diagnostics n.a. Acad. V.S. Moiseev, Medical Institute, PFUR. E-mail: nkozlovskaya@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4275-0315>. SPIN: 1110-4764.

For citation: Kozlovskaya N.L. Atypical hemolytic uremic syndrome: current understanding of the pathogenesis, clinic, approaches to diagnosis and treatment. [Atipichnyj gemolitiko-uremicheskiy sindrom: sovremennye predstavleniya o patogeneze, klinike, podhodah k diagnostike i lecheniyu]. *Tromboz, gemostaz i reologiya.* 2019;(4):13–20 (in Russ.).

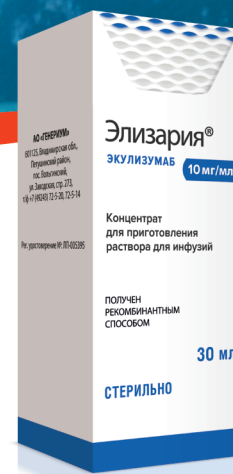
Received: 07.10.2019; accepted: 29.11.2019.

Я живу!



ЭЛИЗАРИЯ® ЭКУЛИЗУМАБ

- Первый биоаналог экулизумаба*
- Быстро и стабильно снижает активность терминального комплекса комплемента*
- Предотвращает внутрисосудистый гемолиз у больных пароксизмальной ночной гемоглобинурией*
- Улучшает качество жизни пациентов*



Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Элизария®. Регистрационный номер: ЛП-005395-110319. **Фармакодинамика.** Экулизумаб подавляет активность терминального комплекса комплемента человека, обладая высокой аффинностью к его C5-компоненту, вследствие чего полностью блокируется расщепление компонента C5 на C5a и C5b и образование терминального комплекса комплемента C5b-9. Таким образом, экулизумаб восстанавливает регуляцию активности комплемента в крови и предотвращает внутрисосудистый гемолиз у пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ), а также предотвращает избыточную активность терминального комплекса у пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом (аГУС), где причиной заболевания является генетически обусловленная дисрегуляция системы комплемента. С другой стороны, дефицит терминального комплекса комплемента сопровождается повышенной частотой развития инфекций инкапсулированными микроорганизмами, главным образом, менингококковой инфекции. При этом экулизумаб поддерживает содержание ранних продуктов активации комплемента, необходимых для опсонизации микроорганизмов и выведения иммунных комплексов. Лечение препаратом Элизария® сопровождается быстрым и стабильным снижением активности терминального комплекса комплемента. **Показания к применению.** Препарат Элизария® показан для лечения пациентов с: пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ). Эффективность экулизумаба подтверждена у пациентов с гемолизом и сопутствующими клиническими симптомами, свидетельствующими о высокой активности заболевания, вне зависимости от потребности в гемотрансфузиях в анамнезе; атипичным гемолитико-уремическим синдромом (аГУС). **Противопоказания для применения.** Повышенная чувствительность к экулизумабу, белкам хоячков или другим компонентам препарата. Период грудного вскармливания. Активная инфекция *Neisseria meningitidis*. Отсутствие вакцинации против *Neisseria meningitidis* (если нет соответствующей профилактической антибиотикотерапии в течение 2 недель после вакцинации). **Способ применения и дозы.** Внутривенно капельно в течение 25–45 минут для взрослых и в течение 1–4 часов для пациентов детского возраста. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия: курс лечения для взрослых пациентов (≥ 18 лет) включает 4-недельный начальный цикл с последующим циклом поддерживающей терапии. Начальный цикл: 600 мг препарата Элизария® 1 раз в неделю в течение 4 недель. Поддерживающая терапия: 900 мг препарата Элизария® на 5-й неделе, с последующим введением 900 мг препарата Элизария® каждые 14 ± 2 дней. Атипичный гемолитико-уремический синдром: курс лечения для взрослых пациентов (≥ 18 лет) включает 4-недельный начальный цикл с последующим циклом поддерживающей терапии. Начальный цикл: 900 мг препарата Элизария® 1 раз в неделю в течение 4 недель. Поддерживающая терапия: 1200 мг препарата Элизария® на 5-й неделе, с последующим введением 1200 мг препарата Элизария® каждые 14 ± 2 дней. **Применение в педиатрии.** Для пациентов с ПНГ и аГУС моложе 18 лет доза препарата Элизария® определяется в зависимости от веса ребенка. **Побочные действия.** Наиболее частым нежелательным явлением при лечении экулизумабом являлась головная боль (отмечалась, главным образом, в начальном цикле терапии). Наиболее тяжелым нежелательным явлением являлся менингококковый сепсис. **Организация, принимающая претензии по качеству и сообщения о нежелательных реакциях от потребителей:** АО «ГЕНЕРИУМ», 601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Волгинский, ул. Заводская, стр. 273, т/ф +7 (49243) 72-5-20, 72-5-14, pv@generium.ru.

Для получения более подробной информации ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата Элизария® перед его назначением.
Материал предназначен для специалистов здравоохранения.
*Отчет о клиническом исследовании III фазы, № ECU-PNH-III, 2018. – 285 с.

АО «ГЕНЕРИУМ». 123112, г. Москва, ул. Тестовская, д. 10, подъезд 2
Тел./факс: +7 (495) 988-47-94, www.generium.ru

 **Generium**
Pharmaceutical