

DOI: 10.15690/pf.v15i6.1984

И.Н. Лупан<sup>1, 2, 3</sup>, А.Ю. Пищальников<sup>1, 2, 3</sup>, Х.М. Эмирова<sup>4, 5</sup>, Е.С. Столяревич<sup>4</sup>, А.М. Волянский<sup>3</sup>, Л.В. Глухова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Институт дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», Челябинск, Российская Федерация

<sup>2</sup> Детская городская клиническая больница № 1, Челябинск, Российская Федерация

<sup>3</sup> Челябинская областная детская клиническая больница, Челябинск, Российская Федерация

<sup>4</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация

<sup>5</sup> Детская городская клиническая больница Святого Владимира, Москва, Российская Федерация

## Комплементингибирующая терапия атипичного гемолитико-уремического синдрома у пациентки с мутацией гена, кодирующего фактор Н

### Контактная информация:

Лупан Ирина Николаевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии и неонатологии Института дополнительного профессионального образования Южно-Уральского государственного медицинского университета

Адрес: 454092, Челябинск, ул. Воровского, д. 64, тел.: +7 (351) 774-34-55, e-mail: irina.lupan@yandex.ru

Статья поступила: 14.10.2018 г., принята к печати: 28.12.2018 г.

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) — ультраредкая патология с развитием комплементопосредованной тромботической микроангиопатии (ТМА). До появления экулизумаба — гуманизованного моноклонального антитела класса IgG к C5-компоненту комплемента — прогноз общей и почечной выживаемости при аГУС был неблагоприятным вследствие высокой вероятности летального исхода и развития терминальной хронической почечной недостаточности у выживших пациентов. В этой статье представлено клиническое наблюдение пациентки с аГУС, у которой были идентифицированы гетерозиготная мутация гена, кодирующего фактор Н (CFH) — с.3653G>A(p.Cys1218Tyr) и два гетерозиготных варианта полиморфизма в том же гене — с.2016A>G; с.2808G>T. Несмотря на достижение гематологической ремиссии ТМА на фоне плазмотерапии, у ребенка развилась диализзависимая почечная недостаточность. Лечение экулизумабом при уже имеющемся хроническом повреждении почек обеспечило существенное улучшение их функции, поддержание стойкой ремиссии и повышение качества жизни пациентки с аГУС.

**Ключевые слова:** атипичный гемолитико-уремический синдром, тромботическая микроангиопатия, плазмотерапия, экулизумаб, почечная недостаточность, диализ.

**(Для цитирования):** Лупан И.Н., Пищальников А.Ю., Эмирова Х.М., Столяревич Е.С., Волянский А.М., Глухова Л.В. Комплементингибирующая терапия атипичного гемолитико-уремического синдрома у пациентки с мутацией гена, кодирующего фактор Н. *Педиатрическая фармакология*. 2018; 15 (6): 470–478. doi: 10.15690/pf.v15i6.1984

### ВВЕДЕНИЕ

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) — редкое хроническое системное заболевание, ассоциированное в 60–70% случаев с мутацией в генах, кодирующих белки с функцией регулирования и активирования альтернативного пути комплемента. В условиях гиперактивации комплемента защита эндотелия при аГУС становится несостоятельной, что приводит к развитию системной комплементопосредованной тромботической микроангиопатии (ТМА) [1].

Диагностируется аГУС на основе выявления Кумбс-негативной гемолитической анемии, тромбоцитопении и органной дисфункции. Известно, что доминирующим проявлением аГУС является поражение почек, однако 63% пациентов имеет как минимум одно экстраренальное проявление системной ТМА [2–4]. Прогноз при аГУС неблагоприятный: высока вероятность летального исхода, у большинства пациентов вне зависимости от инициальных проявлений развиваются терминаль-

ная почечная недостаточность и рецидивы болезни, а у 2/3 пациентов после трансплантации отмечается потеря почечного трансплантата [5].

Проведенные к настоящему времени исследования продемонстрировали высокую эффективность комплементблокирующего препарата экулизумаба как у детей, так и у взрослых с аГУС в виде достижения гематологической ремиссии, улучшения, а в ряде случаев — восстановления функции почек [6, 7].

Приводим клиническое наблюдение, которое иллюстрирует первый в России опыт успешного лечения экулизумабом, несмотря на его отсроченное применение.

### КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка Х., 24.04.2010 года рождения.

**Анамнез жизни.** Девочка от первой беременности, протекавшей с эпизодом артериальной гипертензии в III триместре, первых самостоятельных родов в срок у женщины в возрасте 27 лет. Масса тела при рождении

3020 г, рост 51 см. Оценка по шкале APGAR 7/8 баллов. Вакцинирована согласно Национальному календарю. С возраста 3 мес до 1 года жизни наблюдались эпизоды снижения уровня гемоглобина (Hb) крови — максимум до 99 г/л, в связи с чем проводилась терапия препаратами железа. Из перенесенных заболеваний — 2 эпизода острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) легкого течения. Обращал на себя внимание сниженный, избирательный аппетит пациентки.

**Анамнез заболевания.** В возрасте 1 года 6 мес развилась трехкратная рвота без повышения температуры тела, характер стула при этом не изменялся. Через день (31.10.2011) появились периферические отеки (век, голени), отмечено снижение диуреза. 03.11.2011 ребенок был госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии МАУЗ «ДГКБ № 1» (Челябинск): подтверждены снижение диуреза до 1 мл/кг в час и отечный синдром; отмечались артериальная гипертензия (до 135/100 мм рт.ст.), анемия (Hb до 46 г/л), тромбоцитопения ( $59,4 \times 10^9/\text{л}$ ), гиперазотемия (мочевина 22 ммоль/л, креатинин 129 мкмоль/л), протеинурия нефротического уровня (до 3,3 г/л). На основании полученных параклинических данных диагностирован гемолитико-уремический синдром. Проводились инфузии свежемороженой плазмы, стимуляция диуреза петлевыми диуретиками, терапия антикоагулянтами (гепарин 1000 Ед/сут), дезагрегантами. На 14-е сут госпитализации инициировано лечение преднизолоном в дозе 2 мг/кг в сут, которое проводилось в течение 4 нед, с последующим переводом на альтернирующий режим. В течение 3 нед состояние девочки несколько улучшилось: был купирован отечный синдром, увеличился диурез до 1400–1600 мл/сут.

На 26-е сут госпитализации (29.11.2011) вновь отмечено снижение диуреза до 300 мл/сут, несмотря на то, что отмечалось некоторое снижение выраженности гиперазотемии (мочевина 15 ммоль/л, креатинин 118 мкмоль/л) на фоне сохраняющихся анемии (Hb 52–100 г/л) и тромбоцитопении ( $57–133 \times 10^9/\text{л}$ ).

Состояние ребенка резко ухудшилось на 39-е сут от момента госпитализации (12.12.2011), когда на фоне подъема артериального давления до 180/120 мм рт.ст. отмечались пастозность лица и голени, повторное снижение Hb (76 г/л), нарастание азотемии (мочевина 30,6 ммоль/л, креатинин 265 мкмоль/л) при нормальном количестве тромбоцитов ( $184 \times 10^9/\text{л}$ ). В связи с ухудшением состояния и невозможностью проведения плазмообменов по техническим причинам 16.12.2011 ребенок был переведен в Центр гравитационной хирургии крови и гемодиализа Детской городской клинической больницы святого Владимира (Москва).

**При поступлении в ДГКБ Святого Владимира** сохранялись анемия (Hb 64 г/л), тромбоцитопения ( $62 \times 10^9/\text{л}$ ), отмечен прирост показателей азотемии (мочевина 42 ммоль/л, креатинин 288 мкмоль/л), 2,5-кратное повышение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) (792 Ед/л при норме 81–234), снижение С3-фракции компонента комплемента (79 мг/дл при N 90–207). По данным коагулограммы установлены признаки гиперкоагуляции: протромбиновая активность по Квику 181% (N 71–105), фибриноген 3,54 г/л (N 2–4), растворимые фибрин-мономерные комплексы 9,0 мг% (N до 4), Хагеман-зависимый фибринолиз 40 мин (N 5–12), Д-димер 690 нг/мл (N до 250).

Проведена дифференциальная диагностика с тромботической тромбоцитопенической пурпурой (активность ADAMTS13 была  $>10\%$  — 61% при N 93–113) и антительной природой аГУС (анти-CFH антитела не обнаружены).

С целью выявления дополнительных факторов, способствовавших развитию TMA, пациентке было проведено исследование полиморфизма генов гемостаза: выявлены гомозиготные генотипы гена ингибитора активатора плазминогена типа 1 (PAI: 4G/4G) и гена тромбоцитарного рецептора к коллагену (ITGA2: 807 T/T), гетерозиготные генотипы гена фибриногена (FGB: -455 G/A) и ферментов фолатного цикла — метилентетрагидро-

Irina N. Lupan<sup>1, 2, 3</sup>, Alexander Yu. Pischalnikov<sup>1, 2, 3</sup>, Hadizha M. Emirova<sup>4, 5</sup>, Ekaterina S. Stolyarevich<sup>4</sup>, Alexander M. Volyansky<sup>3</sup>, Larisa V. Glukhova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> South Ural State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Institute for Continuing Professional Education, Chelyabinsk, Russian Federation

<sup>2</sup> Children's City Clinical Hospital No.1, Chelyabinsk, Russian Federation

<sup>3</sup> Chelyabinsk Regional Children's Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russian Federation

<sup>4</sup> A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

<sup>5</sup> St. Vladimir Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

## Complement-Inhibiting Therapy of Atypical Haemolytic Uremic Syndrome in a Patient With Factor H Mutation

*Atypical haemolytic uremic syndrome (aHUS) is an extremely rare pathology with the development of complement-mediated thrombotic microangiopathy (TMA). Before eculizumab, a humanized IgG monoclonal antibody to the complement component C5, the prognosis of total and renal survival with aHUS was unfavourable due to the high probability of death and the development of end-stage chronic renal failure in surviving patients. This article presents a clinical observation of a patient with aHUS who had an identified heterozygous factor H (CFH) mutation — c.3653G>A(p.Cys1218Tyr), and two heterozygous variants of polymorphism in the same gene — c.2016A>G; c.2808G>T. Despite the achievement of haematological remission of TMA against the background of plasma therapy, the child developed dialysis-dependent renal failure. Treatment with eculizumab in a patient with chronic kidney damage provided a significant improvement in their function, maintaining a stable remission and improving the quality of life of the patient with aHUS.*

**Key words:** atypical haemolytic uremic syndrome, thrombotic microangiopathy, plasma therapy, eculizumab, renal failure, dialysis.

**(For citation:** Lupan Irina N., Pischalnikov Alexander Yu., Emirova Hadizha M., Stolyarevich Ekaterina S., Volyansky Alexander M., Glukhova Larisa V. Complement-Inhibiting Therapy of Atypical Haemolytic Uremic Syndrome in a Patient With Factor H Mutation. *Pediatricskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2018; 15 (6): 470–478. doi: 10.15690/pf.v15i6.1984)

фолатредуктазы (MTHFR: 677 С/Т), метионинсинтазы-редуктазы (MTRR: 66 А/Г) и метионинсинтазы (MTR: 2756 А/Г). Уровень гомоцистеина был повышен — 27,3 мкмоль/л (N до 5 мкмоль/л).

По данным инструментального обследования: увеличение размеров почек (правая почка 67×33 мм, толщина паренхимы 15 мм; левая почка 70×41 мм, толщина паренхимы 15 мм); паренхима с неравномерным повышением эхогенности, обеднением ренального кровотока, преимущественно в проекции кортикального слоя ( $V_{\max}$  на магистральных почечных артериях до 0,3 м/с); в просвете желчного пузыря визуализировался плотный осадок с акустической тенью протяженностью до 14 мм (билиарный сладж).

Анамнестические данные и динамика лабораторных показателей указывали на течение у данной пациентки атипичного ГУС. Несмотря на проведение антикоагулянтной терапии, регулярных плазмообменов/инфузий свежезамороженной плазмы, поражение почек прогрессировало. С 17.12.2011 начата заместительная почечная терапия: вначале продленная вено-венозная гемодиализация, затем перитонеальный диализ. На фоне присоединения ОРВИ 28.12.2011 отмечен рецидив аГУС в виде снижения уровня Hb до 53 г/л и тромбоцитов до  $62 \times 10^9$ /л. Продолжена плазматерапия (плазмообмены № 7). Состояние стабилизировалось, достигнута гематологическая ремиссия ТМА, однако сохранялись диализзависимая почечная недостаточность, кризовое течение артериальной гипертензии (артериальное давление 150–180/100–120 мм рт.ст.), а по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) появились признаки дилатации левого желудочка, снижения фракции выброса (48–54% при N >60).

Для уточнения прогноза аГУС и решения вопроса о целесообразности продолжения плазмообменов 16.01.2012 проведена биопсия почки. В одном из 32 клубочков в нефробиоптате выявлен сегментарный склероз капиллярных петель, расположенный в области сосудистого полюса. Еще в одном клубочке капиллярные петли коллабированы. Отмечались выраженная гипертрофия, пролиферация и вакуолизация эпителиальных клеток с образованием сегментарного клеточного полулуния (псевдополулуния?). В 5 клубочках просвет капиллярных петель резко сужен за счет набухания эндотелиальных клеток, в двух из них определяются небольшие интрагломерулярные тромбы. В большинстве других оставшихся в нефробиоптате клубочков — признаки ишемии капиллярных петель, стенки их утолщены, сморщены, имеются двойные контуры. Некоторые клубочки уменьшены в размерах, выглядят незрелыми (капиллярные петли покрыты кубическим эпителием). Отмечаются диффузно-очаговый склероз интерстиция и атрофия канальцев, занимающие около 20% площади паренхимы. Отдельные атрофические канальцы расширены, содержат белковые цилиндры. Неспецифическая инфильтрация интерстиция воспалительными клетками в зонах склероза. Имеется одна артерия среднего калибра с небольшим локальным расширением субэндотелиального пространства. В артериолах и артериях малого калибра просвет сосудов резко сужен вплоть до полной окклюзии за счет набухания эндотелиальных клеток, инсудативных изменений, расширения субэндотелиального пространства и склероза интимы, в том числе по типу «луковой шелухи». При иммунофлуоресцентном исследовании не выявлено депозитов иммуноглобулинов (Ig) классов G, A и M. Обнаружены отложения фибрина в интерстиции. Заключение: Тромботическая микроангиопатия (рис.).

За период пребывания в стационаре отмечено 3 эпизода снижения показателей гемоглобина и тромбоцитов. На фоне плазматерапии удалось добиться гематологической ремиссии ТМА. Тяжесть состояния была обусловлена формированием терминальной почечной недостаточности (анурия), тяжелой артериальной гипертензией, развитием дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) с признаками недостаточности кровообращения (снижение фракции выброса до 42%), потребовавшей назначения сердечных гликозидов (дигоксин). По данным электрокардиограммы было выявлено удлинение интервала QT. Кроме того, у ребенка отмечались изменение пищевого поведения (резко сниженный и избирательный аппетит), синдром гипервозбудимости, задержка речевого развития, инверсия ночного сна.

Пациентке было проведено молекулярно-генетическое исследование генов, кодирующих синтез белков комплемента (CFH, CFI, C3, MCP и CFB). Результаты были получены через 2,5 года. Выявлены гетерозиготная мутация CFH (экзон 23): c.3653G>A(p.Cys1218Tyr) и гетерозиготные полиморфизмы CFH (c.2016A>G; c.2808G>T), обнаруживаемые у пациентов с аГУС чаще, чем в здоровой популяции. Проведена валидация генов комплемента у родителей ребенка: выявленная мутация обнаружена у отца, не имеющего признаков ТМА и являющегося практически здоровым.

Через 8 мес от начала заболевания и 6 мес заместительной почечной терапии (анурия >180 сут) была инициирована терапия экулизумабом (10.06.2012). Предварительно девочка была провакцинирована (13.04.2012) против менингококковой, гемофильной и пневмококковой инфекций. Перед введением препарата: Hb 108 г/л, тромбоциты  $252 \times 10^9$ /л, ЛДГ 374,1 Ед/л, С3 64 мг/дл, общая гемолитическая активность (CH50) — 4. Сохранялись артериальная гипертензия с кризовым течением, снижение функции почек и потребность в заместительной почечной терапии.

Через 3 нед после старта терапии экулизумабом объем мочи у пациентки увеличился до 140 мл/сут. Спустя 3 мес (конец сентября 2012 г.) — диурез 425 мл/сут. Постепенно суточный диурез увеличился до 700–900 мл. Перитонеальный диализ прекращен через 3,5 мес от старта терапии экулизумабом (12.10.2012).

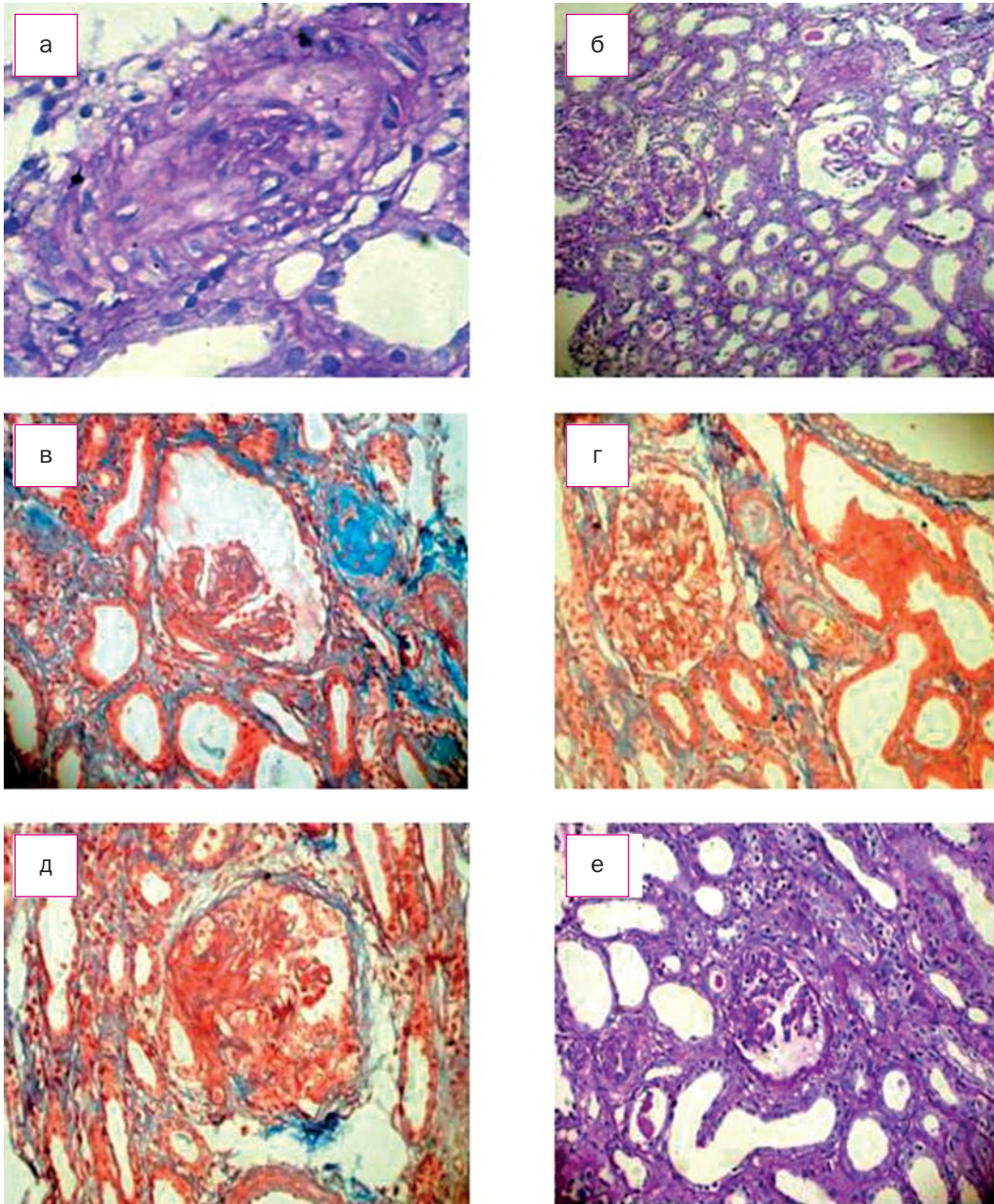
Переносимость экулизумаба была удовлетворительной. Для обеспечения сосудистого доступа с целью продолжения инфузий препаратом 04.10.2013 проведена имплантация венозного порта в правое предсердие, который по настоящее время функционирует.

За период лечения экулизумабом ребенок дважды перенес ОРВИ и острую кишечную инфекцию, очаговую пневмонию, ветряную оспу. Интеркуррентные инфекции не приводили к рецидивам аГУС, требовали изменения протокола лечения в виде удлинения интервалов введения экулизумаба (на 3–7 дней позже). При контрольном исследовании общая гемолитическая активность сохранялась даже через 3 нед после введения препарата, что свидетельствовало о полной блокаде активности комплемента.

На фоне лечения экулизумабом по 300 мг каждые 16 дней в течение 24 мес диурез увеличился до 900 мл/сут, существенно улучшились аппетит и сон, появилась речь. Ребенок прибавил 4,2 кг в массе тела, вырос на 15 см. Артериальная гипертензия на фоне терапии блоком кальциевых каналов стала менее выраженной (120–130/70–80 мм рт.ст.); прекратились рецидивы ТМА и потребность в плазматерапии.



**Рис.** Тромботическая микроангиопатия  
**Fig.** Thrombotic microangiopathy



*Примечание.* (а) — артерия малого калибра с выраженным сужением просвета за счет расширения субэндотелиального пространства и склероза интимы (PAS-реакция,  $\times 400$ ); (б) — клубочки с небольшим расширением мезангия и сопутствующей мезангиальной пролиферацией, в других клубочках — ишемия капиллярных петель, выраженное повреждение канальцевого эпителия с диффузной либо фокальной утратой «щеточной каймы», некрозом отдельных тубулоцитов и слущиванием эпителиальных клеток в просвет канальцев (PAS-реакция,  $\times 100$ ); (в) — ишемия капиллярных петель клубочка, интерстициальный фиброз (окраска трихромом по Массону,  $\times 200$ ); (г) — артериола с расширением субэндотелиального пространства (окраска трихромом по Массону,  $\times 200$ ); (д) — капиллярные петли клубочка коллабированы, отмечаются выраженная гипертрофия, пролиферация и вакуолизация эпителиальных клеток с образованием сегментарного клеточного псевдополунурия; (е) — капиллярные петли клубочка покрыты кубическим эпителием, выраженное повреждение канальцевого эпителия с диффузной утратой «щеточной каймы» и некрозом отдельных тубулоцитов, ведущим к расширению просвета канальцев.

*Note.* (a) — small calibre artery with a pronounced luminal narrowing due to expansion of the subendothelial space and intimal sclerosis (PAS reaction,  $\times 400$ ); (b) — glomeruli with slight expansion of mesangium and concomitant mesangial proliferation, in other glomeruli — ischemia of capillary loops, pronounced damage to the tubular epithelium with diffuse or focal loss of the 'brush border', necrosis of individual tubulocytes and desquamation of epithelial cells into the tubular lumen (PAS reaction,  $\times 100$ ); (c) — ischemia of glomerular capillary loops, interstitial fibrosis (Masson's trichrome staining,  $\times 200$ ); (d) — arteriole with expansion of the subendothelial space (Masson's trichrome staining,  $\times 200$ ); (e) — glomerular capillary loops are collapsed, there is a pronounced hypertrophy, proliferation and vacuolization of epithelial cells with formation of a segmental cell pseudocrescent; (f) — glomerular capillary loops are covered with cubic epithelium, there is a pronounced damage to the tubular epithelium with diffuse loss of the 'brush border' and necrosis of individual tubulocytes leading to expansion of the tubular lumen.

С 2013 г. терапия экулизумабом продолжена по месту жительства (ГБУЗ «Челябинская областная детская клиническая больница»).

*При обследовании в ДГКБ Святого Владимира 25.03.2014:* Нб 131 г/л; ЛДГ 580 Ед/л; тромбоциты  $317 \times 10^9$ /л, мочевины 11,0 ммоль/л, креатинин 78,7 мкмоль/л, С3 68 мг/дл; С4 34,7 мг/дл; СН50=0; скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле Шварца 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, протеинурия 0,12 г/л, суточная экскреция белка 72 мг. Выявлена гиперренинемия от 25.03.2014: активность ренина плазмы 425 нг/мл в час (0,5–5,9). С гипотензивной и нефропротективной целью назначен ингибитор ангиотензинпревращающего фермента эналаприл. В динамике наблюдения от 12.07.2016: активность ренина плазмы сохранялась повышенной, но менее выраженной — 29,5 нг/мл в час.

*УЗИ почек от 26.03.2014:* правая почка 62×26 мм, паренхима 8 мм; левая почка 55×27 мм, паренхима 9 мм. Топография почек не изменена. Размеры ниже возрастной нормы. Структуры плохо дифференцированы, рисунок их нечеткий, кортикомедулярная дифференцировка практически отсутствует. Паренхима значительно диффузно изменена: выраженное неравномерное повышение эхогенности. С обеих сторон в паренхиме почек по ходу интралобарных и дуговых сосудов — нитевидные экзогенные включения (единичные), расцениваемые как кальцифицированные участки стенки мелких интратенальных сосудов. Слева в нижнем фрагменте почки — кальцификат до 4 мм в диаметре (перенесенная постпункционная псевдоаневризма интратенальной артериальной ветви). Слева в нижнем фрагменте почки определяется киста до 5 мм в диаметре с осадком в просвете. При ДДС выявляется диффузное обеднение сосудистого рисунка почек, максимально выраженное в проекции кортикального слоя паренхимы. Сосудистый рисунок в проекции медулярного слоя паренхимы почки сохранен, умеренно обеднен. Скоростные показатели артериального кровотока на интратенальных сосудах снижены ( $V_{\max}$  на магистральных почечных артериях справа 0,46 м/сек, слева 0,38 м/сек). Показатели периферического сопротивления артериального ренального кровотока в пределах возрастной нормы (RI=0,66), что на фоне ишемии кортикального слоя паренхимы при дуплексном доплеровском сканировании (ДДС) может быть расценено как проявление интратенального артериовенозного шунтирования крови.

*ЭхоКГ от 26.03.2014:* дилатация левого желудочка с нормализацией фракции выброса (63%). Межжелудочковая перегородка 6 мм, конечный диастолический размер левого желудочка 40 мм, конечный систолический размер левого желудочка 27 мм, фракция выброса 63%, градиент давления в легочной артерии 5,4 мм рт.ст., градиент давления в аорте 5,7 мм рт.ст. Диаметры корня аорты и легочной артерии не изменены. Стенки их не уплотнены. Признаков гипертрофии миокарда не выявляется. Движение межжелудочковой перегородки правильное. Глобальная сократимость миокарда левого желудочка не снижена.

*15.02.2017 (через 5 лет 3 мес от дебюта заболевания):* сформирована хроническая болезнь почек (ХБП) 2-й стадии; гематологических признаков активности аГУС нет. Терапия экулизумабом продолжается: ее длительность составила 4 года 8 мес. Физическое развитие среднее гармоничное (масса тела 19,2 кг, рост 114 см, оба показателя соответствуют 25-м центилям). Аппетит сохранен. Нервно-психическое развитие по возрасту. Сохраняется ренинзависимая (ренин плазмы >500

мкМЕД/мл при N 2,8–39,9) артериальная гипертензия (121–130/75–100 мм рт.ст.), несмотря на продолжающуюся комбинированную гипотензивную терапию (блокаторы кальциевых каналов, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента). В связи с этим был назначен ингибитор ренина (Расилез) с положительным эффектом. Суточный диурез до 1 л.

*Согласно результатам исследования:* Нб 14,3 г/дл, ЛДГ 274 Ед/л, тромбоциты  $373 \times 10^9$ /л, мочевины 9,9 ммоль/л, креатинин 92 мкмоль/л, С3 70 мг/дл; С4 26,1 мг/дл; СКФ по Шварцу 79,6 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, протеинурия 0,05 г/л, суточная экскреция белка 18 мг. По данным коагулограммы, признаков внутрисосудистой гиперкоагуляции нет: протромбиновая активность по Квику 11,5%, фибриноген 3,7 г/л, антитромбин III 101,1%, растворимые фибрин-мономерные комплексы 4,5 мг%, Хагеман-зависимый фибринолиз 7,0 мин, Д-димер 283,53 нг/мл.

*На электрокардиограмме:* признаки повышения электрической активности левого желудочка.

*ЭхоКГ:* небольшая дилатация левого желудочка (конечный систолический размер левого желудочка 40 мм при N <37 мм) с сохранением фракции выброса (76% при N >60%); расширение аорты до 22 мм, легочная артерия не изменена, стенки их не уплотнены; признаков гипертрофии миокарда не выявляется; движение межжелудочковой перегородки правильное; глобальная сократимость миокарда левого желудочка не снижена, зон гипо- и акинезии не выявлено; регургитация на трикуспидальном клапане в полость правого предсердия в пределах створок (+).

*По данным УЗИ почек:* признаки нефросклероза с нарушением ренального кровотока: правая почка 61×28 мм, паренхима 10 мм; левая почка 61×27 мм, паренхима 10 мм. Топография не изменена, размеры — ниже возрастной нормы. Контуры неровные, нечеткие, сохранены. Структуры очень плохо дифференцированы. Паренхима вуалированная, гетерогенная, с неравномерно выраженным повышением эхогенности. Слева в нижнем фрагменте кальцификат до 4 мм в диаметре (состояние после нефробиопсии).

*ДДС:* определяется значительно выраженное диффузное обеднение сосудистого рисунка почки, наиболее выраженное в проекции кортикального слоя паренхимы. Скоростные характеристики ренального кровотока ниже возрастной нормы, показатели периферического сопротивления артериального ренального кровотока в норме [ $V_{\max}$  на магистральных почечных артериях до 0,37 м/с, RI (индекс резистентности) до 0,58].

Таким образом, на фоне лечения экулизумабом отмечено улучшение функции почек: снижение азотемии, повышение СКФ, отсутствие потребности в диализной и плазматерапии. За весь период наблюдения на фоне продолжающейся терапии экулизумабом (56 мес), несмотря на интеркуррентные инфекции, не отмечено ни одного рецидива аГУС. В настоящее время имеет место органная дисфункция: ХБП II стадия, развитие ДКМП и аортопатии на фоне аГУС. Важным неблагоприятным фактором прогрессирования ХБП и кардиомиопатии служит артериальная гипертензия, полной коррекции которой достигнуть не удалось вследствие высокой рениновой активности.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Данная статья представляет собой опыт успешного применения комбинированной терапии (экулизумаб).



В последние 10 лет наблюдается рост числа больных с верифицированным диагнозом аГУС, что объясняется накоплением знаний о ТМА и улучшением диагностики ее различных форм [1, 2].

В представленном нами случае диагноз атипичного ГУС был основан на триаде симптомов — микроангиопатическом гемолизе, тромбоцитопении, почечной недостаточности, которые имели рецидивирующее течение. Заболевание манифестировало после плановой ревакцинации живой аттенуированной вакциной против полиомиелита, которая используется только в РФ. Следует отметить, что у ребенка на первом году жизни в рамках плановой вакцинации трижды использовалась инактивированная вакцина против полиомиелита, что не приводило к развитию ТМА.

Атипичный ГУС является диагнозом исключения, который, в первую очередь, устанавливается после исключения тяжелого дефицита ADAMTS13 (<10%). У пациентки было выявлено умеренное снижение активности АДАМТС13 (61%), что является следствием его потребления в процессе микротромбообразования.

В последние годы установлена ключевая роль мутаций и полиморфизмов генов, кодирующих факторы системы комплемента в индукции повреждения эндотелия при аГУС. Р. Warwicker и соавт. в 1998 г. впервые описали мутацию гена *CFH*, ассоциированную с аГУС [8]. Последующие исследования показали, что мутация *CFH* является одной из самых распространенных при аГУС [5, 9]. Фактор Н — сывороточный гликопротеин — состоит из 20 модулей комплементконтролирующих белков (CCPs) [10]. *CFH* относится к самым важным регуляторам гомеостаза комплемента в плазме и предупреждает повреждение собственных клеток, связываясь с гликозаминогликанами эндотелиальных клеток и обнаженных базальных мембран через карбоксильный терминальный конец (CCPs 19–20) [11]. Он является кофактором, действующим для фактора I-зависимой протеолитической инактивации С3b. *CFH* конкурирует с фактором В в связывании С3b и ускоряет распад С3-конвертазы [12]. Эти функции осуществляются через четыре модуля комплементконтролирующих белков (CCP 1–4) N-терминального конца [13].

У пациентки выявлена гетерозиготная мутация, локализованная в 23-м экзоне *CFH* — с.3653G>A(p. Cys1218Tyr), кодирующем С-терминальную область белка, которая ответственна за связывание *CFH* с поверхностью клетки. При мутациях С-терминального домена *CFH* не способен контролировать активацию комплемента в клубочковом эндотелии, что подтверждается снижением связывания мутантного *CFH* с почечным эндотелием по данным нефробиопсии [14, 15]. А. Stahl и соавт. было продемонстрировано, что мутантный *CFH* не способен соединяться с тромбоцитами, что приводит к активации комплемента на их поверхности, агрегации тромбоцитов с выделением тканевого фактора из гранул [16]. Это приводит к формированию прокоагулянтного типа в результате гиперактивации комплемента в сосудах клубочка на поверхности тромбоцитов и развитию аГУС.

Следует подчеркнуть, что выявленная у нашей пациентки миссенс-мутация (Cys to Tyr) ранее не описывалась у больных аГУС. Однако можно предположить, что данная мутация ответственна за формирование фенотипа. В последние годы обсуждается роль генетических полиморфизмов белков системы комплемента в реализации аГУС. У нашей пациентки выявлены 2 известных при аГУС гетерозиготных полиморфных генотипа *CFH*

(с.2016A>G; с.2808G>T), модулирующих пенетрантность и тяжесть проявлений заболевания [5, 9].

Также установлен вклад в развитие аГУС генетических аномалий в системе гемостаза, в частности мутаций генов ингибитора активатора плазминогена (*PAI-1*), тромбомодулина и диацилглицеролкиназы [17]. У нашей пациентки выявлена мультигенная тромбофилия, представленная гомо- и гетерозиготными генотипами генов гемостаза (*PAI: 4G/4G; MTHFR: 677 C/T; MTRR: 66 A/G; MTR:2756 A/G; FGB: -455 G/A; ITGA2: 807 T/T*), сочетание которых обуславливает неадекватный фибринолиз, гиперагрегацию тромбоцитов и дополнительное повреждение сосудистой стенки за счет гипергомоциteinемии. Генетически обусловленная тромбофилия может влиять на манифестацию заболевания, тяжесть течения ТМА, активацию локальной гиперкоагуляции и альтернативного пути комплемента.

Таким образом, в результате синергичного взаимодействия комплементактивирующего фактора (вакцинация) и комбинации генетических факторов риска — аномалий системы комплемента (мутации и полиморфизмы *CFH*) и системы гемостаза (полиморфизмы генов *PAI-1, MTHFR, MTRR, FGB, ITGA2*) — произошла манифестация аГУС, что подтверждает справедливость гипотезы множественных ударов в реализации комплементопосредованной ТМА [3, 5, 9].

Плазмотерапия в режиме инфузий не привела к стабилизации состояния. Тяжесть заболевания пациентки была обусловлена рецидивирующими эпизодами ТМА, кризовым течением артериальной гипертензии, прогрессированием почечной недостаточности, потребовавшей проведения заместительной почечной терапии в течение длительного срока.

В последующем на фоне проведения плазмообменов состояние стабилизировалось, однако отмечен рецидив болезни при присоединении ОРВИ. После 7 сеансов плазмообмена была достигнута гематологическая ремиссия ТМА, но сохранялась диализзависимая почечная недостаточность (анурия). Для решения вопроса о целесообразности продолжения плазмотерапии и определения прогноза на 9-й нед заболевания была проведена нефробиопсия. Выявлены гломерулярный и сосудистый тип поражения, характерный для ТМА, а также вовлечение в процесс интерстиция и канальцев. Полученная морфологическая картина ренальной ТМА объясняла выраженное снижение функции почек и тяжелую артериальную гипертензию. Поэтому неблагоприятный прогноз почечной выживаемости был очевиден. К моменту старта терапии экулизумабом у пациентки развилась терминальная почечная недостаточность, длительность анурии составила более 180 дней.

Известно, что аГУС у пациентов с мутациями фактора Н характеризуется плохим прогнозом уже при первом эпизоде заболевания. В этих случаях летальный исход, рецидив заболевания, развитие терминальной почечной недостаточности наблюдается у 50–70% больных. Рецидив аГУС после трансплантации почки у пациентов с мутацией *CFH* наблюдается в 75–90% случаев [3, 5]. Традиционное применение интенсивных плазмообменов способствовало развитию гематологической ремиссии у пациентки, однако функция почек не восстановилась. Это согласуется с данными международного регистра плазмотерапии у больных аГУС (Intertional Registry of Recurrent and Familial HUS/TTP): только в 5% случаев у пациентов с мутациями *CFH* полностью восстанавливаются гематологические показатели и функция почек [3].

В литературе имеются данные об использовании экулизумаба после длительной плазмотерапии. Ранее описанные случаи характеризовались отсутствием снижения функции почек или их восстановлением на фоне плазмообменов/инфузий свежемороженой плазмы до инициации комплементингибирующей терапии [18–20]. Согласно литературным данным, среди больных аГУС с поздним присоединением поражения почек, получавших диализ (6–26 дней), в четырех случаях из пяти удалось прекратить заместительную почечную терапию после длительного применения экулизумаба [6]. У двух пациентов, находящихся на диализе 119 и 128 дней, использование комплементингибирующей терапии не привело к улучшению почечной функции: пациенты продолжали нуждаться в диализе [6]. У плазморезистентных/плазмозависимых взрослых пациентов с ХБП экулизумаб поддерживал гематологическую ремиссию в 90% случаев и был связан с небольшим, но достоверным увеличением расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) на 6–8 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> при наблюдении в течение 1 года и 2 лет [21, 22]. Это свидетельствует в пользу того, что, несмотря на достигнутую с помощью плазмотерапии гематологическую ремиссию, субклиническая активность ТМА сохранялась, что и имело место в представленном нами наблюдении.

В англоязычной литературе наибольшая длительность диализной терапии до инициации экулизумаба, а именно 4 мес, описана у 7-месячной девочки с аГУС, имеющей мутацию в 23-м экзоне *CFH* (с.3568T>C; p.Tyr1190His). Функция почек в данном случае улучшилась (СКФ 42 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) через 1 мес после начала таргетной терапии, и ребенок перестал нуждаться в диализе [23]. Также имеются сообщения о прекращении заместительной почечной терапии на фоне лечения экулизумабом у пациентки в возрасте 21 года, которая до таргетной терапии находилась на диализе в течение 3,5 мес [24].

Проведенные к настоящему времени исследования, хотя и выполненные на относительно небольшом контингенте пациентов, продемонстрировали высокую эффективность препарата у больных аГУС. Независимо от того, назначался ли экулизумаб взрослым или детям, пациентам с прогрессирующей ТМА и тяжелым острым повреждением почек, требующим диализной терапии, даже при длительном течении заболевания и развитии ХПН, а также пациентам с плазмозависимостью, в подавляющем большинстве случаев (80–93%) лечение приводило к достижению гематологической ремиссии и улучшению функции почек (вплоть до исчезновения потребности в диализе) с ее полной нормализацией у некоторых больных [5, 6, 24].

Согласно данным проспективных исследований, показатели восстановления почечной функции были выше у детей по сравнению со взрослыми (64 против 29,3 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> на 26-й нед). Только у 9% (2/22) детей и 12% (5/41) взрослых сохранялась потребность в диализе на 26-й нед и через 1 год проведения терапии экулизумабом соответственно [25, 26]. При этом число пациентов, у которых произошло восстановление функции почек, возрастало по мере увеличения продолжительности лечения экулизумабом, что дает основание продолжать терапию даже в случаях неудовлетворительного ответа на инициальный месячный курс лечения [3].

Таким образом, имеющиеся данные дают основание рассматривать экулизумаб в качестве препарата первой линии для лечения педиатрических пациентов с аГУС и взрослых больных с рецидивом болезни, а также плазморезистентных или плазмозависимых [6, 7].

В представленном нами случае терапия экулизумабом, несмотря на позднее начало (была инициирована через 8 мес (10.06.2012) от дебюта болезни), обеспечила полную гематологическую ремиссию ТМА и существенно улучшила функцию почек, несмотря на продолжительную предшествующую анурию (более 180 дней). Начало восстановления диуреза отмечено после окончания индукционной фазы лечения экулизумабом, а через 3,5 мес ребенок перестал нуждаться в диализе. Длительность заместительной почечной терапии к этому моменту составила 10 мес. Терапия экулизумабом также позволила отказаться от плазмотерапии, предотвратить тяжелые проявления системной ТМА. В данном случае позднее начало лечения экулизумабом было связано с отсутствием регистрации препарата в России для использования у пациентов с аГУС. Следует подчеркнуть, что по настоящий момент это самый продолжительный период проведения заместительной почечной терапии, завершившийся после инициации комплементингибирующей терапии.

За весь период наблюдения (56 мес) в ходе лечения экулизумабом не отмечено ни одного рецидива аГУС. При присоединении инфекций увеличивался интервал между введениями препарата, но при этом гемолитическая активность комплемента (СН50) оставалась нулевой. В настоящее время пациентка не нуждается в заместительной почечной терапии, СКФ достигла 79,6 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Состояние остается стабильным, ребенок продолжает интенсивно расти, прибавлять в массу тела, речевое развитие по возрасту, отсутствует нарушение сна. Уровень С3 компонента комплемента остается низким, что, вероятно, указывает на продолжающееся потребление за счет сохраняющейся активности проксимального отдела комплемента.

Несмотря на существенное улучшение функции почек, сохраняется артериальная гипертензия, требующая постоянной комплексной гипотензивной терапии; ДКМП без признаков недостаточности кровообращения; присоединилась аортопатия (расширение аорты); имеются признаки нефросклероза по данным УЗИ.

По данным литературы, раннее назначение экулизумаба приводит к быстрому восстановлению функции почек, а сердечно-сосудистые осложнения чаще наблюдаются у больных с отсроченным применением терапии [4]. Также риск развития экстраренальных проявлений заболевания в виде сердечно-сосудистых поражений определяется молекулярным дефектом. Известно, что пациенты с мутациями *CFH*, anti-*CFH* антитела, С3 или *CFB* особенно восприимчивы к сердечно-сосудистым расстройствам [4, 27, 28]. Можно предположить, что раннее назначение экулизумаба нашей пациентке способствовало бы более благоприятному течению заболевания, позволило бы предотвратить развитие нефросклероза и ДКМП.

Поражение сердца при аГУС ассоциировано с неблагоприятным прогнозом [3, 4]. У нашей пациентки диагностированы экстраренальные проявления заболевания в виде поражения сердечно-сосудистой системы (ДКМП, артериальная гипертензия, удлинение интервала QT), что было сопряжено с повышенным риском развития хронической сердечной недостаточности, фатальных нарушений сердечного ритма и смерти. В последующем на фоне лечения экулизумабом фракция выброса и интервал QT нормализовались, сохраняется незначительная дилатация левого желудочка. Расширение аорты, вероятнее всего, является следствием недостаточно контролируемой артериальной гипертензии.

Таким образом, очевидно, что вероятность восстановления функции почек, предотвращения или устранения органной дисфункции тем выше, чем раньше начата терапия экулизумабом. Исходя из этого, можно предположить, что основной особенностью течения аГУС у представленной пациентки явилось достижение ремиссии заболевания вопреки сочетанию нескольких прогностически неблагоприятных факторов. Отсутствие у девочки рецидивов ТМА во время лечения экулизумабом, несмотря на неоднократно перенесенные инфекции, активирующие комплемент, указывает на то, что используемая доза препарата была достаточной для блокирования терминального отдела комплемента.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленное наблюдение демонстрирует высокую эффективность экулизумаба в плане улучшения функции почек и разрешения сердечно-сосудистых осложнений у ребенка с аГУС с длительной диализзависимой (10 мес) почечной недостаточностью. Комплементингибирующая терапия позволила сохранить жизнь пациентке, достигнуть длительной ремиссии заболевания, существенно улучшить функцию почек, состояние сердца (уменьшить выраженность проявлений ДКМП), снять вопрос о проведении трансплантации и обеспечить хорошее качество жизни. Выявленные у девочки мутация и полиморфизмы *CFH*, а также полиморфизмы генов гемостаза, по данным литературы, ассоциированы с неблагоприятным прогнозом в отсутствие комплементингибирующей терапии и с высоким риском рецидива при ее отмене. Учитывая это, девочке показана длительная, возможно, пожизненная, терапия экулизумабом, поскольку ее отмена сопряжена с риском развития жизнеугрожающих состояний. Улучшение функции почек у нашей пациентки, по-видимому, связано с уменьшением выраженности ишемии почек за счет прекращения микротромбообразования. Существующее поражение сердечно-сосудистой

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Campistol JM, Arias M, Ariceta G, et al. [An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. (Article in English, Spanish)]. *Nefrología*. 2013;33(1):27–45. doi: 10.3265/Nefrología.pre2012.Nov.11781.
2. Fakhour F, Zuber J, Frémeaux-Bacchi V, Loirat C. Haemolytic uraemic syndrome. *Lancet*. 2017;390(10095):681–696. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30062-4.
3. Noris M, Caprioli J, Bresin E, et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(10):1844–1859. doi: 10.2215/CJN.02210310.
4. Noris M, Remuzzi G. Cardiovascular complications in atypical haemolytic uraemic syndrome. *Nat Rev Nephrol*. 2014;10(3):174–180. doi: 10.1038/nrneph.2013.280.
5. Caprioli J, Noris M, Brioschi S, et al. Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood*. 2006;108(4):1267–1279. doi: 10.1182/blood-2005-10-007252.
6. Legendre CM, Licht C, Muus P, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368(23):2169–2181. doi: 10.1056/NEJMoa1208981.
7. Wong EK, Goodship TH, Kavanagh D. Complement therapy in atypical haemolytic uraemic syndrome (aHUS). *Mol Immunol*. 2013;56(3):199–212. doi: 10.1016/j.molimm.2013.05.224.
8. Warwicker P, Goodship TH, Donne RL, et al. Genetic studies into inherited and sporadic hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int*. 1998;53(4):836–844. doi: 10.1111/j.1523-1755.1998.00824.x.
9. Westra D, Volokhina E, van der Heijden E, et al. Genetic disorders in complement (regulating) genes in patients with atypical

системы в данном случае можно объяснить как тяжелым течением острой почечной недостаточности с высокой артериальной гипертензией, активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы вследствие почечного повреждения, так и длительно текущим комплементопосредованным повреждением миокарда до начала комплементингибирующей терапии.

Наше наблюдение подчеркивает важность длительной терапии экулизумабом в случаях отсроченного ее начала. В то же время, основываясь на литературных данных, своевременное применение экулизумаба, по-видимому, позволило бы избежать тяжелого почечного повреждения, длительного диализного периода, развития органной дисфункции, имеющейся на сегодняшний момент. Для определения эффективности комплементингибирующей терапии и ее влияния, а также оценки прогноза аГУС необходим мониторинг долгосрочных результатов наблюдения.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

## FINANCING SOURCE

Not specified.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Х.М. Эмирова, Е.С. Столяревич принимают участие в образовательных мероприятиях для врачей в качестве лекторов при поддержке компании «Алексин Фарма». Другие соавторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## CONFLICT OF INTEREST

Kh. M. Emirova, E. S. Stolyarevich take part in educational events for doctors as lecturers with the support of Alexion Pharma. The other contributors confirmed the absence of a reportable conflict of interest.

10. Rodríguez de Córdoba S, Esparza-Gordillo J, Goicoechea de Jorge E, et al. The human complement factor H: functional roles, genetic variations and disease associations. *Mol Immunol*. 2004;41(4):355–367. doi: 10.1016/j.molimm.2004.02.005.
11. Schmidt CQ, Herbert AP, Kavanagh D, et al. A new map of glycosaminoglycan and C3b binding sites on factor H. *J Immunol*. 2008;181(4):2610–2619. doi: 10.4049/jimmunol.181.4.2610.
12. Richards A, Kavanagh D, Atkinson JP. Inherited complement regulatory protein deficiency predisposes to human disease in acute injury and chronic inflammatory states: the examples of vascular damage in atypical hemolytic uremic syndrome and debris accumulation in age-related macular degeneration. *Adv Immunol*. 2007;96:141–177. doi: 10.1016/S0065-2776(07)96004-6.
13. Hocking HG, Herbert AP, Kavanagh D, et al. Structure of the N-terminal region of complement factor H and conformational implications of disease-linked sequence variations. *J Biol Chem*. 2008;283(14):9475–9487. doi: 10.1074/jbc.M709587200.
14. Vaziri-Sani F, Holmberg L, Sjöholm AG, et al. Phenotypic expression of factor H mutations in patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int*. 2006;69(6):981–988. doi: 10.1038/sj.ki.5000155.
15. Kavanagh D., Goodship T. Genetics and complement in atypical HUS. *Pediatr Nephrol*. 2010;25(12):2431–2442. doi: 10.1007/s00467-010-1555-5.
16. Stahl AL, Vaziri-Sani F, Heinen S, et al. Factor H dysfunction in patients with atypical hemolytic uremic syndrome contributes to complement deposition on platelets and their activation. *Blood*. 2008;111(11):5307–5315. doi: 10.1182/blood-2007-08-106153.



17. Bu F, Maga T, Meyer NC, et al. Comprehensive genetic analysis of complement and coagulation genes in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(1):55–64. doi: 10.1681/ASN.2013050453.
18. Besbas N, Gulhan B, Karpman D, et al. Neonatal onset atypical hemolytic uremic syndrome successfully treated with eculizumab. *Pediatr Nephrol*. 2013;28(1):155–158. doi: 10.1007/s00467-012-2296-4.
19. 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(4):621–624. doi: 10.1007/s00467-010-1719-3.
20. Haller W, Milford DV, Goodship TH, et al. Successful isolated liver transplantation in a child with atypical hemolytic uremic syndrome and a mutation in complement factor H. *Am J Transplant*. 2010;10(9):2142–2147. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03228.x.
21. Legendre CM, Licht C, Muus P, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368(23):2169–2181. doi: 10.1056/NEJMoa1208981.
22. Licht C, Greenbaum LA, Muus P, et al. Efficacy and safety of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. *Kidney Int*. 2015;87(5):1061–1073. doi: 10.1038/ki.2014.423.
23. Kim JJ, Waller SC, Reid CJ. Eculizumab in atypical haemolytic-uraemic syndrome allows cessation of plasma exchange and dialysis. *Clin Kidney J*. 2012;5(1):34–36. doi: 10.1093/ndtplus/sfr174.
24. Povey H, Vundru R, Junglee N, Jibani M. Renal recovery with eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome following prolonged dialysis. *Clin Nephrol*. 2014;82(5):326–331. doi: 10.5414/CN107958.
25. Greenbaum LA, Fila M, Tsimaratos M, et al. Eculizumab (ECU) inhibits thrombotic microangiopathy (TMA) and improves renal function in pediatric atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) patients (pts) [abstract]. In: *Kidney Week 2013; 5–10 Nov 2013; Atlanta (GA)*.
26. Fakhouri F, Hourmant M, Campistol Plana JM, et al. Eculizumab inhibits thrombotic microangiopathy, and improves renal function in adult atypical hemolytic uremic syndrome patients: 1-Year Update [Abstract]. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25:751A.
27. Patschan D, Witzke O, Dührsen U, et al. Acute myocardial infarction in thrombotic microangiopathies--clinical characteristics, risk factors and outcome. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(6):1549–1554. doi: 10.1093/ndt/gfl127.
28. Sallée M, Daniel L, Piercecchi MD, et al. Myocardial infarction is a complication of factor H-associated atypical HUS. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(6):2028–2032. doi: 10.1093/ndt/gfq160.