

# Комплементблокирующая терапия у пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом и вторичной тромботической микроангиопатией

Ю.В. Коротчаева<sup>1</sup>, Н.Л. Козловская<sup>2</sup>, С.В. Моисеев<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Клиника им. Е.М. Тареева Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет),  
<sup>2</sup>Кафедра внутренних болезней с курсом функциональной диагностики и кардиологии им. В.С. Моисеева РУДН, Центр помощи беременным женщинам с патологией почек и мочевыводящих путей ГКБ им. А.К. Ерамишанцева, Москва

**Для корреспонденции:**  
Ю.В. Коротчаева. Москва, 119435, Россия, lumis-j@bk.ru

**Для цитирования:**  
Коротчаева Ю.В., Козловская Н.Л., Моисеев С.В. Комплементблокирующая терапия у пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом и вторичной тромботической микроангиопатией. *Клин фармакол тер* 2023;22(2):7-14 [Korotchaeva Yu, Kozlovskaya N, Moiseev S. Complement inhibition therapy in patients with atypical hemolytic uremic syndrome and secondary microangiopathies. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2023;32(2):7-14 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2023-2-7-14.

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) — редкое заболевание, в основе которого лежит тромботическая микроангиопатия (ТМА), обусловленная неконтролируемой активацией комплемента и характеризующаяся развитием тромбоцитопении, микроангиопатической гемолитической анемии и острого повреждения почек ишемической природы, а также поражения других органов. Единственным средством патогенетической терапии аГУС, в том числе развивающегося во время беременности или после родов, сегодня является экулизумаб (моноклональное антители, взаимодействующее с C5 компонентом комплемента), который у большинства пациентов вызывает восстановление не только гематологических показателей, но и функции почек. Наряду с классическим генетически обусловленным аГУС выделяют вторичный ГУС, причинами которого могут быть лекарства, аутоиммунные заболевания, в частности антифосфолипидный синдром, злокачественные опухоли, инфекции, трансплантация органов. Описания случаев и ретроспективные исследования свидетельствуют о том, что введение экулизумаба позволяет купировать проявления вторичной ТМА у части пациентов, хотя эффективность препарата, а также сроки и схемы его применения в таких случаях нуждаются в дополнительном изучении.

**Ключевые слова.** *Атипичный гемолитико-уремический синдром, тромботическая микроангиопатия, экулизумаб.*

**Т**ромботическая микроангиопатия (ТМА) — клинико-морфологический синдром, характеризующийся повреждением эндотелия сосудов микроциркуля-

торного русла с последующим тромбообразованием и воспалением сосудистой стенки, приводящими к их окклюзии и ишемическому поражению органов, прежде всего почек и ЦНС [1]. Клинические проявления ТМА включают в себя острое повреждение почек (ОПП), тромбоцитопению и микроангиопатическую гемолитическую анемию (МАГА), развивающуюся в результате механического гемолиза эритроцитов (Кумбс-негативная) и сопровождающуюся повышением активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ), снижением содержания гаптоглобина и появлением шизоцитов в мазке периферической крови [2].

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС), наряду с тромботической тромбоцитопенической пурпурой и типичным ГУС (СТЕС-ГУС), обусловленным шиготоксином *E. coli*, традиционно относят к первичным ТМА. Наряду с ними выделяют группу вторичных ТМА, причинами которых могут быть инфекции, аутоиммунные заболевания (антифосфолипидный синдром, в том числе при системной красной волчанке, системная склеродермия, АНЦА-ассоциированные васкулиты), беременность, трансплантация органов, опухоли, лекарственные средства и др. [3]. В настоящее время установлена роль активации системы комплемента в развитии большинства случаев вторичной ТМА, что привело к появлению термина “вторичный ГУС”, который, как и истинный аГУС, представляет собой комплемент-опосредованную ТМА. Термин “ГУС” является клиническим, т.е. отражает основные проявления этого состояния — внутрисосудистый гемолиз и нарушение

функции почек, в то время как ТМА представляет собой морфологический субстрат ГУС. Следует отметить, что общепринятая номенклатура этого состояния до сих пор отсутствует.

аГУС – это редкое (орфанное) заболевание, сопровождающееся неконтролируемой активацией альтернативного пути системы комплемента вследствие мутаций генов регуляторных белков или компонентов комплемента или образования антител к фактору H (CFH) системы комплемента. Конечным продуктом активации комплемента является его терминальный, или мембраноатакующий, комплекс (МАК), вызывающий повреждение эндотелия в сосудах микроциркуляторного русла, что приводит к образованию тромбов, окклюзирующих их просвет. Микрососуды почек наиболее уязвимы к активации системы комплемента за счет особого строения (фенестрация) эндотелия гломерулярных капилляров, поэтому ОПП относится к основным проявлениям аГУС, хотя при этом заболевании могут поражаться и другие органы, в том числе сердце, головной мозг, легкие. Неконтролируемая активация системы комплемента играет важную роль и в патогенезе вторичной ТМА, хотя последняя может быть обусловлена и другими механизмами [4,5]. Дифференцировать аГУС и вторичный ГУС иногда бывает сложно, так как некоторые из указанных выше факторов могут выступать в роли триггеров (комплемент-активирующих состояний), способствующих развитию или прогрессированию аГУС у предрасположенных пациентов, имеющих генетические дефекты системы комплемента. Несмотря на то, что аГУС является генетически обусловленным заболеванием, патогенные мутации генов комплемента, регулирующих его активность, удается идентифицировать не более чем у 60% пациентов, в связи с чем молекулярно-генетическое исследование не считают необходимым для подтверждения диагноза [5].

Долгое время лечение свежемороженой плазмой было единственным методом терапии аГУС, позволявшим сохранить пациенту жизнь, однако не всегда приводившим к восстановлению функции почек. Поэтому применение для лечения аГУС, помимо плазмообмена, экулизумаба – моноклонального антитела, взаимодействующего с C5 компонентом комплемента, блокирующего образование МАК и позволяющего предотвратить дальнейшее повреждение эндотелия сосудов и подавить микротромбообразование, стало прорывом в терапии этого жизнеугрожающего заболевания, поскольку обеспечивало не только хорошую выживаемость пациентов, но и в ряде случаев полную нормализацию функции почек. В статье рассматривается более чем 10-летний опыт применения экулизумаба при аГУС, а также других вариантах ТМА.

#### **Атипичный гемолитико-уремический синдром**

До разработки комплементблокирующей терапии прогноз при аГУС был крайне неблагоприятным. Поражение почек при этом заболевании проявляется олигурическим ОПП и примерно у 2/3 больных приво-

дит к развитию диализзависимой хронической почечной недостаточности, причем многим пациентам заместительную почечную терапию приходится начинать сразу же после поступления в стационар. В международном когортном исследовании, в которое были включены 273 пациента с аГУС, через 3 года после первого эпизода ТМА умерли или нуждались в заместительной почечной терапии 48% детей и 67% взрослых [6]. В первых клинических исследованиях, которые послужили основанием для регистрации экулизумаба по новому показанию (первоначально его применяли для лечения пароксизмальной ночной гемоглобинурии), было показано, что препарат вызывает улучшение не только лабораторных признаков ТМА, но и функции почек [7]. В последующих контролируемых и неконтролируемых исследованиях было подтверждено, что лечение экулизумабом значительно снижает потребность в гемодиализе или трансплантации почки у пациентов с аГУС, в том числе уже начавших заместительную почечную терапию, а длительное применение этого препарата позволяет избежать рецидивов заболевания [8,9]. По данным международного регистра, лечение экулизумабом, которое проводилось примерно у половины из 397 пациенток с неакушерским аГУС, привело к увеличению вероятности почечной выживаемости более чем на 80% [10]. Эффективность экулизумаба была показана и в нашем ретроспективном исследовании у 85 пациентов с аГУС [11].

В Российской Федерации с 2019 года применяется отечественный биоаналог экулизумаба (Элизария, АО “Генериум”), который в клинических исследованиях у пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией оказался сопоставимым с оригинальным препаратом по фармакокинетике, фармакодинамике, эффективности и безопасности [12-14]. Клинический опыт свидетельствует и о сопоставимой эффективности оригинального препарата и его биоаналога у детей и взрослых с аГУС [15,16]. Мы оценили эффективность и безопасность применения экулизумаба у 50 пациенток с акушерским аГУС [17]. Девять из них получали биоаналог, а 41 – оригинальный экулизумаб (18 пациенток в последующем были переведены на терапию биоаналогом). В остром периоде заболевания гематологические показатели нормализовались во всех случаях, а функция почек восстановилась у 88,9% и 80,5% пациентов, получавших биоаналог и оригинальный препарат, соответственно. Рецидивов ТМА после замены оригинального препарата на биоаналог у всех 18 пациенток зарегистрировано не было, что также подтверждает их взаимозаменяемость. В настоящее время эффективность и безопасность биоаналога экулизумаба у детей и взрослых пациентов с аГУС изучаются в длительном открытом исследовании (NCT04749810), в котором принимают участие несколько российских центров.

Первым признаком ответа на лечение экулизумабом служат увеличение или нормализация количества тромбоцитов в крови, которые обычно наблюдаются уже в течение первой недели (медиана 7 дней, диапазон 1-80

дней) [4]. Одновременно с этим начинается снижение активности ЛДГ, которое может затянуться на более длительный срок (медиана 48 дней, диапазон 1-153 дня). Параллельно происходит улучшение функции почек, которое позволяет прекратить лечение диализом у большинства пациентов, нуждавшихся в заместительной почечной терапии. К сожалению, полное восстановление функции почек, предполагавшееся в начале использования экулизумаба, происходит не у всех пациентов: у части из них в исходе острого эпизода ТМА развивается хроническая болезнь почек, чаще всего 3-4 стадий, в то время как пациенты, уже начавшие заместительную почечную терапию, могут остаться диализ-зависимыми. При этом комплементблокирующая терапия практически всегда приводит к полному гематологическому ответу. Если количество тромбоцитов не нормализуется к концу второй недели терапии, целесообразно оценить адекватность блокады системы комплемента ( $CH_{50} < 10\%$ ) и определить сывороточный уровень экулизумаба (50-100 мкг/мл) [4]. Причинами отсутствия, в первую очередь, гематологического ответа на комплементблокирующую терапию могут быть ошибочный диагноз, а также полиморфизм гена C5, нарушающий его взаимодействие с экулизумабом, или ГУС, не связанный с активацией системы комплемента (например, вызванный мутациями генов *DGKE* и *WTI*).

#### **Акушерский атипичный гемолитико-уремический синдром**

Акушерским называют аГУС, развивающийся во время беременности или чаще вскоре после родов. На долю его приходится около 7% всех случаев аГУС в популяции и до 20% случаев у женщин [18]. Акушерский аГУС, по-видимому, является неоднородным состоянием и включает в себя как “классический” аГУС, так и вторичный ГУС, не связанный с наследственным нарушением регуляции системы комплемента [19]. По данным международного регистра, в который были включены в том числе и российские пациенты, частота патогенных мутаций генов системы комплемента или наличия антител к CFH была сопоставимой у 51 пациентки с акушерским аГУС и 397 женщин, у которых возможные триггеры аГУС выявлены не были (45% и 43%, соответственно) [18]. Доля пациенток с семейным анамнезом аГУС в этих двух группах также была сходной (12% и 13%, соответственно).

В отличие от других форм ТМА, наблюдающихся во время беременности (преэклампсия, HELLP-синдром), проявления аГУС не уменьшаются в течение более 72 ч после родов [4]. Триггерами активации системы комплемента и развития акушерского аГУС обычно служат не столько сама беременность, сколько ее осложнения, выступающие в качестве комплементактивирующих состояний, в том числе преэклампсия, кровотечение и оперативные вмешательства. По данным нашего исследования, акушерский аГУС у 96% из 75 пациенток развился в течение от нескольких часов до 8 дней после родов и чаще встречался при повторных беременностях

[20]. У 76% пациенток его развитию предшествовали по крайней мере 3 комплементактивирующих состояния, прежде всего кесарево сечение, преэклампсия и кровотечение. У 7 из 17 обследованных женщин были выявлены патогенные мутации генов системы комплемента, в то время как во всех оставшихся случаях определялись мутации неизвестного клинического значения.

Акушерский аГУС сопровождается высокими перинатальной и материнской заболеваемостью и смертностью, в частности частым развитием диализзависимой хронической почечной недостаточности в исходе неразрешившегося ОПП [21]. Лечение экулизумабом позволяет значительно улучшить исходы акушерского аГУС, а эффективность препарата соответствует таковой у пациентов с неакушерским аГУС. М. Gupta и соавт. на основании систематизированного обзора 48 публикаций проанализировали 54 случая акушерского аГУС, который, как и в нашей выборке, практически во всех случаях (94%) развивался через несколько дней после родов (медиана – 2 дня) [22]. Семнадцать пациенток получали экулизумаб, который назначали при неэффективности плазмообмена и внутривенных глюкокортикостероидов. Частота достижения ремиссии при лечении ингибитором комплемента была значительно выше, чем у пациенток, не получавших экулизумаб (88% и 57%, соответственно;  $p=0,02$ ). Кроме того, в первой группе не было зарегистрировано ни одного случая персистирующей почечной недостаточности, диализа или смерти, в то время как во второй группе эти неблагоприятные исходы наблюдались у 24% пациенток.

Сходные данные были получены F. Fakhouri и соавт. при анализе 51 пациентки с акушерским аГУС, включенных в международный регистр аГУС [18]. Лечение экулизумабом, которое проводилось у 27 из них, привело к увеличению вероятности почечной выживаемости на 92% по сравнению с таковой у женщин, не получавших комплементблокирующую терапию (скорректированное отношение шансов 0,08;  $p=0,019$ ), а результаты лечения были сходными с таковыми у 397 женщин репродуктивного возраста с неакушерским аГУС. Расчетная скорость клубочковой фильтрации при лечении экулизумабом у женщин с акушерским аГУС увеличилась в среднем на  $56,2 \pm 39,8$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

Наши данные у 76 пациенток с акушерским аГУС также подтверждают эффективность экулизумаба, в частности восстановление или улучшение функции почек было достигнуто у 78,3% и 56,6% женщин, получавших и не получавших экулизумаб, соответственно [19]. При “вторичной” активации комплемента применение экулизумаба может быть более кратковременным, чем при первичном аГУС. В акушерской практике это объясняется тем, что действие дополнительных триггеров, хотя и достаточно мощное, чтобы вызвать неуправляемую активацию системы комплемента, является слишком коротким для ее длительного поддержания даже у женщин с патогенными мутациями генов комплемента. В подобных случаях редуцирован-

ный до периода индукции курс лечения экулизумабом позволяет быстро и эффективно блокировать разрушительное действие комплемента.

Отдельной проблемой является изучение течения и исходов беременности у пациенток с диагностированным ранее аГУС, получающих лечение экулизумабом, в том числе учитывая риск рецидива заболевания во время беременности или после родов. G. Socie и соавт. обобщили 99 описанных в разных источниках случаев беременности у пациенток с аГУС на фоне терапии экулизумабом [23]. У 59,0% женщин беременность завершилась рождением живых детей, у 20,4% – медицинским абортom, у 14,8% – спонтанным абортom, у 5,6% – смертью плода. Частота невынашивания беременности были сходной с таковой в общей популяции у 20000 американок [24].

Похожие результаты были получены E. Rondeau и соавт., которые проанализировали 44 случая беременности у 41 пациентки с ранее установленным диагнозом аГУС [25]. Лечение экулизумабом во время беременности проводилось в 24 случаях. Частота рождения живых детей у женщин, получавших и не получавших экулизумаб, составила 62,5% и 70,0%, соответственно, медицинского аборта – 29,2% и 15,0%, невынашивания беременности – 8,3% и 10,0%, поздней смерти плода – 0% и 5,0%. Основанием для медицинского аборта чаще всего служило решение самих женщин, опасавшихся возможных осложнений. Следует отметить, что беременность завершилась рождением живых детей у 5 из 9 пациенток, получавших лечение диализом или перенесших трансплантацию почки. Рецидив ТМА был отмечен в 4 случаях, в том числе на фоне терапии экулизумабом у одной пациентки с тяжелым течением заболевания и патогенной мутацией гена CFH. В 3 случаях для купирования рецидива ТМА был использован экулизумаб, причем у 2 женщин беременность завершилась рождением живых детей путем кесарева сечения. Приведенные данные свидетельствуют о возможности успешной беременности у пациенток с аГУС, в том числе получающих заместительную почечную терапию, при условии тщательного наблюдения. Учитывая риск рецидива ТМА, прерывать начатую ранее терапию экулизумабом во время беременности не следует. При высокой угрозе рецидива, например, при наличии определенных мутаций генов компонентов комплемента, возможно профилактическое применение экулизумаба. Развитие рецидива ТМА не исключает сохранение беременности на фоне комплементблокирующей терапии, а решение о прерывании беременности следует принимать индивидуально с учетом возможного риска для матери.

Активация системы комплемента играет роль и в патогенезе преэклампсии и особенно HELLP-синдрома, который представляет собой один из вариантов ТМА и характеризуется развитием гемолиза, повышением активности печеночных ферментов и тромбоцитопенией [26]. Описаны несколько случаев успешного применения экулизумаба, позволившего уменьшить

клинические проявления и пролонгировать беременность у пациенток с тяжелой преэклампсией и HELLP-синдромом [27-30], однако эффективность комплементблокирующей терапии при этих состояниях нуждается в дополнительном изучении.

### Вторичный гемолитико-уремический синдром

Основой лечения вторичного ГУС, обусловленного повреждением эндотелия под действием лекарственных средств (в том числе ингибиторов кальцийневрина, эверолимуса, сиролимуса, противоопухолевых препаратов из группы блокаторов сосудистого эндотелиального фактора роста), отложения антител и иммунных комплексов, инфекционных агентов, опухолей и различных прокоагулянтных и провоспалительных факторов, являются устранение провоцирующего фактора и/или воздействие на основное заболевание, однако описания случаев и серии наблюдений свидетельствуют о возможной эффективности экулизумаба у части таких пациентов, не ответивших на упомянутый подход [5]. T. Cavego и соавт. обобщили опыт комплементблокирующей терапии у 29 пациентов со вторичным ГУС (лекарственные средства у 15, системные заболевания у 8) в испанских больницах [30]. Основаниями для назначения экулизумаба служили ухудшение функции почек и сохранение лабораторных признаков ТМА несмотря на лечение основного заболевания и плазмотерапию. Патогенные мутации генов системы комплемента были выявлены только у 2 из 22 обследованных пациентов. Быстрое купирование ТМА при введении экулизумаба было достигнуто у 20 (68%) пациентов, что позволило прекратить лечение диализом в 10 (71%) из 14 случаев. В конце периода наблюдения сывороточный уровень креатинина снизился более чем на 50% у 15 (51%) пациентов, а расчетная скорость клубочковой фильтрации превышала 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> у 10 (34%) пациентов. Эффективность экулизумаба зависела от причины ГУС и у пациентов с лекарственным ГУС была выше (80%), чем у пациентов с системными заболеваниями (25%), такими как системная красная волчанка (СКВ), системная склеродермия, АНЦА-ассоциированный васкулит и антифосфолипидный синдром.

A. Le Clech и соавт. проанализировали течение вторичного ГУС, обусловленного различными причинами (лекарственные средства, аутоиммунные заболевания, инфекции, злокачественные опухоли, гломерулопатии, трансплантация органов и панкреатит), у 110 пациентов, включенных во французский регистр ГУС [31]. Частота мутаций генов комплемента у обследованных пациентов была низкой (5%) и сопоставимой с таковой у здоровых доноров во французской (6%) и европейской (8%) когортах, причем патогенные мутации определялись только в 2 из 6 случаев. Экулизумаб применяли у 38 (35%) пациентов, в том числе в 28 случаях его назначали в случае неэффективности плазмобмена и терапии основного заболевания. Медиана срока до начала комплементблокирующей терапии составила 24 дня, хотя примерно в трети случаев лече-

ние было начато в течение 7 дней после установления диагноза. У 13% пациентов, получавших экулизумаб, было достигнуто полное восстановление функции почек и гематологических показателей, в то время как еще у 2/3 пациентов функция почек улучшилась или стабилизировалась. Тем не менее, сходные результаты были получены и у пациентов, которым не проводилась терапия ингибитором комплемента (38% из них получали плазмотерапию). У пациентов группы экулизумаба проявления ГУС были более тяжелыми, поэтому сопоставимые результаты лечения в группах сравнения могли косвенно указывать на его эффективность. Однако при сравнении эффективности терапии у 38 пациентов, получавших экулизумаб, и 38 контрольных пациентов, подобранных по возрасту, исходному сывороточному уровню креатинина, количеству тромбоцитов и концентрации гемоглобина, разницы почечных исходов выявлено не было. В выборке пациентов с наиболее тяжелым ГУС, нуждавшихся в лечении гемодиализом, применение экулизумаба также не привело к улучшению результатов терапии.

А. Zafar и соавт. на основании систематизированного обзора литературы изучили эффективность экулизумаба у 69 пациентов с тяжелой или рефрактерной лекарственной ТМА, причиной которой чаще всего служили противоопухолевые препараты, в том числе гемцитабин, карфлизомиб и бевацизумаб [32]. Функция почек улучшилась в течение 28-35 дней (5-6 доз препарата) у 55 (80%) из 69 пациентов, а 13 (69%) из 22 больных смогли прекратить лечение гемодиализом. Частота гематологического ответа через 7-14 дней (1-2 дозы) составила 74%. Высокая эффективность экулизумаба (93%) была также продемонстрирована при анализе 30 случаев его применения у пациентов с СКВ, осложнившейся вторичной ТМА [33].

В целом приведенные данные свидетельствуют о возможной эффективности экулизумаба у части больных со вторичным ГУС, хотя результаты его применения при этом состоянии хуже, чем у пациентов с аГУС, в том числе акушерским. В связи с этим решение о назначении препарата следует принимать индивидуально.

Оценку эффективности экулизумаба у пациентов со вторичной ТМА затрудняют следующие обстоятельства.

Во-первых, вторичный ГУС – это неоднородное состояние, которое может быть обусловлено различными причинами. Вклад активации комплемента в патогенез ТМА различной этиологии, по-видимому, отличается, что может отражаться на эффективности экулизумаба в ее лечении.

Во-вторых, устранение причины ТМА или лечение основного заболевания иногда сами по себе достаточно эффективны и приводят к улучшению функции почек и гематологических показателей. С другой стороны, ухудшение функции почек может быть следствием не ТМА, а основного заболевания, например, волчаночного нефрита. В таких ситуациях создается ложное представление об эффективности или неэффективности

экулизумаба, соответственно.

В-третьих, обобщение случаев применения экулизумаба, опубликованных в литературе, сопряжено с системной ошибкой, связанной с преимущественной публикацией положительного опыта лечения (publication bias). Соответственно, результаты такого анализа могут сопровождаться завышенной оценкой эффективности комбинированной терапии.

В-четвертых, пациентам со вторичной ТМА лечение экулизумабом обычно начинают в случае неэффективности стандартных методов, т.е. нередко достаточно поздно, что может привести к снижению эффективности этого препарата.

### Катастрофический антифосфолипидный синдром

Катастрофический антифосфолипидный синдром (КАФС) представляет собой генерализованную ТМА и характеризуется поражением не только почек, но и других органов (центральной нервной системы, сердца, легких и др.) с развитием полиорганной недостаточности [34]. Публикации отдельных наблюдений свидетельствуют о возможной эффективности экулизумаба при КАФС, рефрактерном к стандартной терапии (антикоагулянтная терапия, плазмообмен и иммуносупрессия глюкокортикостероидами, ритуксимабом или другими препаратами) [35-38], в том числе в акушерской практике [39-41], что подтверждает потенциальную роль системы комплемента в развитии заболевания [42].

С. Yelnik и соавт. применяли экулизумаб у 11 пациентов с КАФС, не ответивших на лечение плазмообменом, глюкокортикостероидами и антикоагулянтами [43]. Значительное улучшение состояния после начала лечения было отмечено у 5 (45%) из них, причем у 3 больных, не получавших терапию гемодиализом, наблюдалось восстановление функции почек. В группе пациентов, ответивших на лечение экулизумабом, чаще встречалась МАГА, реже требовалась терапия гемодиализом и было ниже количество тромбоцитов в крови. По мнению авторов, экулизумаб может применяться у пациентов с КАФС, рефрактерным к стандартной терапии, особенно если основными его проявлениями являются тромбоцитопения и МАГА.

В. López-Benjume и соавт. проанализировали опыт применения экулизумаба на основании международного регистра КАФС, в который включены 584 пациента [44]. У 39 (6,7%) из них применяли экулизумаб, в том числе у 30 – в связи с неэффективностью стандартной терапии, а у 6 – в качестве препарата первой линии. У 85% пациентов отмечалась ОПП, у 72% – тромбоцитопения, у 39% – МАГА. У 2/3 больных проводилась только индукционная терапия экулизумабом, который в основном назначали в дозе 900 мг/нед. На комбинированную терапию ответили 29 (74,4%) пациентов, в том числе полная ремиссия была достигнута у 25 из них, а частичная – у 4. У 9 пациентов состояние ухудшилось, а 5 из них умерли несмотря на лечение. В связи с недостатком информации о пациентах, включенных в

регистр, авторы не предоставили дополнительные данные о результатах лечения экулизумабом.

Приведенные данные свидетельствуют о возможности применения экулизумаба у пациентов с КАФС, не отвечающих на стандартную терапию, прежде всего при наличии гематологических признаков ТМА, таких как тромбоцитопения и МАГА. У части таких пациентов комплементблокирующая терапия приводит к улучшению лабораторных показателей и функций почек. Однако эффективность и безопасность терапии экулизумабом, в том числе более ранней, у пациентов с КАФС нуждаются в дополнительном изучении.

### Сепсис

Вопрос об использовании комплементблокирующей терапии при тяжелом сепсисе с синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) и вторичной активацией системы комплемента остается не до конца изученным. Отсутствие однозначного мнения о возможности назначения экулизумаба при сепсисе связано, с одной стороны, с не вызывающей сомнения возможностью избыточной активации системы комплемента как ответа на инфекцию, а также при септическом ДВС-синдроме с развитием комплементопосредованной ТМА, особенно при наличии других комплементактивирующих состояний, с другой – высоким риском генерализации инфекции при блокаде системы комплемента, которая является неотъемлемой частью врожденного иммунитета и участвует в распознавании патогенов, опсонизации и уничтожении чужеродных агентов.

Еще в 2010 г. R. Silasi-Mansat и соавт пришли к выводу, что взаимодействие систем комплемента и коагуляции способствует прогрессированию сепсиса, а блокада эффектов продуктов активации комплемента, особенно на стадии органной недостаточности, является потенциально важной терапевтической стратегией [45]. Ингибирование активации комплемента на модели сепсиса у обезьян привело к улучшению функции сосудистого барьера и уменьшению тромбоза микрососудов, а также лейкоцитарной инфильтрации и гибели клеток. В более позднем исследовании применение экспериментального ингибитора C5 компонента комплемента у мышей с сепсисом вызывало уменьшение воспаления, коагулопатии потребления и предупреждало развитие полиорганной недостаточности и гибель животных [46]. В опытах на мышах было также показано, что дефицит рецепторов C5a сопровождается увеличением выживаемости животных с легким или средне-тяжелым сепсисом, хотя этот эффект отсутствовал при тяжелом сепсисе [47].

Что касается применения экулизумаба у пациентов с сепсисом, то на сегодняшний день в литературе в основном описаны случаи инфекционных осложнений на фоне комплементблокирующей терапии. Тем не менее, опубликованы несколько сообщений об успешном применении экулизумаба при ТМА, вызванной сепсисом [48-50]. В связи с этим еще предстоит оценить

возможные вред и пользу применения экулизумаба при ГУС, вызванном инфекцией, а также определить потенциальные показания и схему его применения.

### Новые блокаторы системы комплемента

Равулизумаб представляет собой ингибитор C5 длительного действия, созданный на основе экулизумаба с двумя дополнительными аминокислотными заменами, которые привели к увеличению продолжительности ингибирования системы комплемента и периода полувыведения. Это позволило увеличить интервал между введениями от двух до восьми недель. Эффективность препарата была продемонстрирована в неконтролируемом исследовании 3 фазы у 56 взрослых пациентов с аГУС (включая 8 пациенток с акушерским аГУС), ранее не получавших терапию ингибиторами комплемента [51]. Сравнение результатов клинических исследований экулизумаба и равулизумаба свидетельствует об их сопоставимой эффективности [52]. Однако при анализе безопасности равулизумаба обращает на себя внимание высокая частота инфекционных осложнений (лихорадка в 17% случаев, мочевиная инфекция в 17%, септический шок в 3,4%, пневмония в 5,2%), причем эти нежелательные явления преимущественно наблюдались у пациенток с акушерским аГУС [53]. Хотя во всех 8 случаях акушерского аГУС лечение равулизумабом привело к быстрому купированию ТМА, высокий риск развития синдрома системного воспалительного ответа при обширном ишемическом повреждении тканей вследствие генерализованного микроциркуляторного тромбообразования и частое сочетание акушерского сепсиса с ТМА (причем не всегда своевременно распознанное) при более мощной и более продолжительной, но менее контролируемой блокаде комплемента могут способствовать генерализации инфекции. Представляется оправданным у пациентов с аГУС, особенно с акушерской формой, в острый период, в том числе при наличии признаков острого воспалительного заболевания, использовать экулизумаб по стандартной схеме.

Еще одним длительно действующим моноклональным антителом, взаимодействующим с C5 компонентом комплемента, является кровалимаб. Его эффективность и безопасность у детей и взрослых с аГУС изучаются в клинических исследованиях COMMUTE-p (NCT04958265) и COMMUTE-a (NCT04861259), соответственно.

В отличие от экулизумаба и равулизумаба, авакопан представляет собой пероральный ингибитор рецептора C5a компонента комплемента. Эффективность авакопана у пациентов с АНЦА-ассоциированным васкулитом установлена в двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании ADVOCATE, в котором его изучали как возможную альтернативу глюкокортикостероидам [54]. У пациентов с аГУС эффективность авакопана не оценивали.

Разрабатываются и другие препараты, оказывающие действие на систему комплемента, в частности блокирующие C3 компонент, факторы В и D [4]. Пер-

спективным считают также синтетический фузионный белок MFHR1, которые блокирует альтернативный путь активации комплемента на различных уровнях [55].

### Заключение

аГУС — это редкое генетическое заболевание, которое в прошлом характеризовалось крайне неблагоприятным прогнозом. Разработка и внедрение в клиническую практику экулизумаба, блокирующего C5 компонент комплемента, привели к значительному снижению риска развития терминальной хронической почечной недостаточности и смерти у пациентов с аГУС, в том числе в акушерской практике. ГУС может быть обусловлен не только наследственным нарушением регуляции системы комплемента, но и другими причинами, включая лекарственные средства, аутоиммунные заболевания, инфекции, злокачественные опухоли, трансплантацию органов. Описания случаев и небольшие ретроспективные исследования свидетельствуют о том, что комплементблокирующая терапия позволяет достичь ответа у части больных со вторичным ГУС, особенно при наличии лабораторных признаков ТМА, таких как тромбоцитопения и МАГА. Однако имеющиеся сегодня данные не позволяют выделить надежные предикторы ответа на лечение экулизумабом у пациентов со вторичным ГУС, поэтому препарат применяют эмпирически, как правило, при отсутствии ответа на стандартную терапию. Требуется проведение дальнейших исследований для оценки результатов применения экулизумаба у пациентов со вторичным ГУС.

### Конфликт интересов: нет.

1. Козловская Н.Л., Прокопенко Е.И., Эмирова Х.М., Серикова С.Ю. Клинические рекомендации по диагностике и лечению атипичного гемолитико-уремического синдрома. *Нефрология и диализ* 2015;17(3):242-64 [Kozlovskaya NL, Prokopenko EI, Emirova KhM, Serikova SYu. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of atypical hemolytic uremic syndrome. *Nephrology and Dialysis* 2015;17(3):242-64 (In Russ.)].
2. Коротчаева Ю.В., Козловская Н.Л., Демьянова К.А. и др. Атипичный гемолитико-уремический синдром: клиническая картина, диагностика и лечение. *Клин фармакол тер* 2022;31(2):43-50 [Korotchaeva Yu, Kozlovskaya N, Demyanova K, et al. Atypical hemolytic-uremic syndrome: clinical presentation, diagnosis and treatment. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2022; 31(2):43-50 (In Russ.)].
3. Goodship TH, Cook HT, Fakhouri F, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2017;91(3):539-51.
4. Michael M, Bagga A, Sartain SE, Smith RJH. Haemolytic uraemic syndrome. *Lancet* 2022;400(10364):1722-40.
5. Praga M, Rodríguez de Córdoba S. Secondary atypical hemolytic uremic syndromes in the era of complement blockade. *Kidney Int* 2019;95(6):1298-300.
6. Noris M, Caprioli J, Bresin E, Mossali C, 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;5:1844-59.
7. Legendre CM, Licht C, Muus P, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2013;368:2169-81.
8. Menne J, Delmas Y, Fakhouri F, et al. Outcomes in patients with atypical hemolytic uremic syndrome treated with eculizumab in a long-term observational study. *BMC Nephrol* 2019;20(1):125.
9. Ariceta G, Fakhouri F, Sartz L, et al. Eculizumab discontinuation in atypical haemolytic uraemic syndrome: TMA recurrence risk and renal outcomes. *Clin Kidney J* 2021;14(9):2075-84.
10. Fakhouri F, Scully M, Ardisino G, et al. Pregnancy-triggered atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS): a Global aHUS Registry analysis. *J Nephrol* 2021;34: 1581-90.
11. Козловская Н.Л., Коротчаева Ю.В., Демьянова К.А., Шифман Е.М. Сравнительная характеристика акушерского и "общепопуляционного" атипичного гемолитико-уремического синдрома у взрослых. *Нефрология и диализ* 2022;24(1):52-61 [Kozlovskaya NL, Korotchaeva YV, Demyanova KA, Shifman EM. Comparative characteristics of obstetric and "population-wide" atypical hemolytic-uremic syndrome in adults. *Nephrology and Dialysis* 2022;24(1):52-61 (In Russ.)].

12. Птушкин В.В., Кулагин А.Д., Лукина Е.А. и др. Результаты открытого многоцентрового клинического исследования Ib фазы по оценке безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики первого биоаналога экулизумаба у леченных пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией в фазе индукции терапии. *Терапевтический архив* 2020;92(7):77-84 [Ptushkin VV, Kulagin AD, Lukina EA, et al. Results of phase Ib open multicenter clinical trial of the safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of first biosimilar of eculizumab in untreated patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria during induction of therapy. *Therapeutic Archive* 2020;92(7):77-84 (In Russ.)].
13. Kulagin A, Ptushkin V, Lukina E, et al. Randomized multicenter noninferiority phase III clinical trial of the first biosimilar of eculizumab. *Ann Hematol* 2021;100(11):2689-98.
14. Kulagin A, Ptushkin V, Lukina E, et al. Phase III clinical trial of Elizaria® and Soliris® in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results of comparative analysis of efficacy, safety, and pharmacological data. *Blood* 2019; 134 (Suppl 1):3748.
15. Эмирова Х.М., Орлова О.М., Музуров А.Л. и др. Опыт применения Элизарии® при атипичном гемолитико-уремическом синдроме. *Педиатрия* 2019;98(5):225-9 [Emirova KhM, Orlova OM, Muzurov AL, et al. The experience of using Elizaria® for atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatria* 2019;98(5): 225-9 (In Russ.)].
16. Лавришчева Ю.В., Яковенко А.А., Кудлай Д.А. Опыт применения российского биоаналога оригинального препарата экулизумаба для лечения больных атипичным гемолитико-уремическим синдромом. *Терапевтический архив* 2020;92(6):76-80 [Lavrishcheva YuV, Jakovenko AA, Kudlay DA. The experience of using the Russian biosimilar of the original drug eculizumab for the treatment of patients with atypical hemolytic-uremic syndrome. *Therapeutic Archive* 2020;92(6):76-80 (In Russ.)].
17. Коротчаева Ю.В., Козловская Н.Л., Шифман Е.М. Сравнительный анализ эффективности препаратов экулизумаба в лечении акушерского атипичного гемолитико-уремического синдрома. *Клин фармакол тер* 2021;30(3):25-30 [Korotchaeva YV, Kozlovskaya NL, Shifman EM. Comparative efficacy of the original and biosimilar eculizumab in the treatment of obstetric atypical hemolytic-uremic syndrome. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2021;30(3):25-30 (In Russ.)].
18. Fakhouri F, Scully M, Ardisino G, et al. Pregnancy-triggered atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS): a Global aHUS Registry analysis. *J Nephrol* 2021;34: 1581-90.
19. Коротчаева Ю.В., Козловская Н.Л., Шифман Е.М., Демьянова К.А. "Поздние" осложнения беременности как триггеры акушерского атипичного гемолитико-уремического синдрома. *Нефрология и диализ* 2020;22(2): 198-209 [Korotchaeva YV, Kozlovskaya NL, Shifman EM, Demyanova KA. Late pregnancy complications as triggers of obstetric atypical hemolytic uremic syndrome. *Nephrology and Dialysis* 2020 22(2):198-209 (In Russ.)].
20. Korotchaeva Y, Kozlovskaya N, Shifman E, et al. Complement-activating conditions as potential triggers of pregnancy-related atypical haemolytic uraemic syndrome. *Clin Kidney J* 2021;14(12):2620-2.
21. Kozlovskaya NL, Korotchaeva YV, Bobrova LA. Adverse outcomes in obstetric-atypical haemolytic uraemic syndrome: a case series analysis. *J Matern Fetal Neonat Med* 2019;32(17):2853-9.
22. Gupta M, Govindappagari S, Burwick RM. Pregnancy-associated atypical hemolytic uremic syndrome: A systematic review. *Obstet Gynecol* 2020;135:46-58.
23. Socie G, Caby-Tosi MP, Marantz JL, et al. Eculizumab in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and atypical haemolytic uraemic syndrome: 10-year pharmacovigilance analysis. *Br J Haematol* 2019;185(2):297-310.
24. Rossen LM, Ahrens KA, Branum AM. Trends in risk of pregnancy loss among US women, 1990-2011. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2018;32(1):19-29.
25. Rondeau E, Ardisino G, Caby-Tosi MP, et al. Global aHUS Registry. Pregnancy in women with atypical hemolytic uremic syndrome. *Nephron* 2022;146(1):1-10.
26. Burwick RM, Feinberg BB. Complement activation and regulation in preeclampsia and hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2022;226(2S):S1059-70.
27. Burwick RM, Feinberg BB. Eculizumab for the treatment of preeclampsia/HELLP syndrome. *Placenta* 2013;34(2):201-3.
28. Elabd H, Elkhohli M, Steinberg L, Acharya A. Eculizumab, a novel potential treatment for acute kidney injury associated with preeclampsia/HELLP syndrome. *BMJ Case Rep* 2019;12(9):e228709.
29. Lu AB, Lazarus B, Rolnik DL, Palmer KR. Pregnancy prolongation after eculizumab use in early-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2019;134(6):1215-8.
30. Caverio T, Rabasco C, López A, et al. Eculizumab in secondary atypical haemolytic uremic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32(3):466-74.
31. Le Clech A, Simon-Tillaux N, Provôt F, et al. Atypical and secondary hemolytic uremic syndromes have a distinct presentation and no common genetic risk factors. *Kidney Int* 2019;95:1443-52.
32. Zafar A, Lim MY, Abou-Ismaïl MY. Eculizumab in the management of drug-induced thrombotic microangiopathy: A scoping review of the literature. *Thromb Res* 2023;224:73-9.
33. Wright RD, Bannerman F, Beresford MW, Oni L. A systematic review of the role of eculizumab in systemic lupus erythematosus-associated thrombotic microangiopathy. *BMC Nephrol* 2020;21(1):245.
34. Rodríguez-Pintó I, Moitinho M, Santacreu I, et al; CAPS Registry Project Group (European Forum on Antiphospholipid Antibodies). Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): Descriptive analysis of 500 patients from the International CAPS Registry. *Autoimmun Rev* 2016;15(12):1120-4.
35. Skoczynska M, Crowther MA, Chowaniec M, et al. Thrombotic microangiopathy in the course of catastrophic antiphospholipid syndrome successfully treated with eculizumab: case report and systematic review of the literature. *Lupus* 2020;29(6): 631-9.
36. Shapira I, Andrade D, Allen SL, et al. Brief report: induction of sustained remission in recurrent catastrophic antiphospholipid syndrome via inhibition of terminal complement with eculizumab. *Arthritis Rheum* 2012;64(8):2719-23.

37. Wig S, Chan M, Thachil J, et al. A case of relapsing and refractory catastrophic anti-phospholipid syndrome successfully managed with eculizumab, a complement 5 inhibitor. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55(2):382–4.
38. Faguer S, Ribes D. Early use of eculizumab for catastrophic antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol* 2022;196(2):e12–4.
39. Gustavsen A, Skattum L, Bergseth G, et al. Effect on mother and child of eculizumab given before caesarean section in a patient with severe antiphospholipid syndrome: A case report. *Medicine* 2017;96:e6338.
40. Rovere-Querini P, Canti V, Erra R, et al. Eculizumab in a pregnant patient with laboratory onset of catastrophic antiphospholipid syndrome: A case report. *Medicine* 2018;97:e12584.
41. Коротчаева Ю.В., Козловская Н.Л., Шифман Е.М. и др. Диагностическое заблуждение как причина эффективного лечения. *Нефрология и диализ* 2018;20(1):85–91 [Korotchaeva YuV, Kozlovskaya NL, Shifman EM, et al. Effective treatment due to misconception in the diagnosis. *Nephrology and dialysis* 2018;20(1):85–91 (In Russ.)].
42. Knight JS, Kanthi Y. Mechanisms of immunothrombosis and vasculopathy in antiphospholipid syndrome. *Semin Immunopathol* 2022;44(3):347–62.
43. Yelnik CM, Miranda S, Mekinian A, et al. Patients with refractory catastrophic antiphospholipid syndrome respond inconsistently to eculizumab. *Blood* 2020;136(21):2473–7.
44. López-Benjume B, Rodríguez-Pintó I, Amigo MC, et al. Eculizumab use in catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): Descriptive analysis from the "CAPS Registry". *Autoimmun Rev* 2022;21(4):103055.
45. Silasi-Mansat R, Zhu H, Popescu NI, et al. Complement inhibition decreases the procoagulant response and confers organ protection in a baboon model of *Escherichia coli* sepsis. *Blood* 2010;116(6):1002–10.
46. Keshari RS, Silasi R, Popescu NI, et al. Inhibition of complement C5 protects against organ failure and reduces mortality in a baboon model of *Escherichia coli* sepsis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2017;114(31):E6390–9.
47. Sommerfeld O, Medyukhina A, Neugebauer S, et al. Targeting complement C5a receptor 1 for the treatment of immunosuppression in sepsis. *Mol Ther* 2021;29(1):338–46.
48. Abe T. Complement-mediated thrombotic microangiopathy secondary to sepsis-induced disseminated intravascular coagulation successfully treated with eculizumab: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(6):e6056.
49. Galic S, Csuka D, Prohászka Z, et al. A case report of a child with sepsis induced multiorgan failure and massive complement consumption treated with a short course of Eculizumab: A case of crosstalk between coagulation and complement? *Medicine (Baltimore)* 2019;98(4):e14105.
50. Björkto MH, Barratt-Due A, Nordøy I, et al. The use of eculizumab in *Capnocytophaga canimorsus* associated thrombotic microangiopathy: a case report. *BMC Infect Dis* 2021;21(1):137.
51. Rondeau E, Scully M, Ariceta G, et al. The long-acting C5 inhibitor, Ravulizumab, is effective and safe in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome naïve to complement inhibitor treatment. *Kidney Int* 2020;97:1287–96.
52. Tomazos I, Hatswell AJ, Cataland S, et al. Comparative efficacy of ravulizumab and eculizumab in the treatment of atypical hemolytic uremic syndrome: An indirect comparison using clinical trial data. *Clin Nephrol* 2022;97(5):261–72.
53. Gäckler A, Schönnermark U, Dobronravov V, et al. Efficacy and safety of the long-acting C5 inhibitor ravulizumab in patients with atypical hemolytic uremic syndrome triggered by pregnancy: a subgroup analysis. *BMC Nephrol* 2021;22(1):5.
54. Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, et al. Avacopan for the treatment of ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2021;384:599–609.
55. Michelfelder S, Fischer F, Waldin A, et al. The MFHR1 fusion protein is a novel synthetic multitarget complement inhibitor with therapeutic potential. *J Am Soc Nephrol* 2018;29:1141–53.

## Complement inhibition therapy in patients with atypical hemolytic uremic syndrome and secondary microangiopathies

Yu. Korotchaeva<sup>1</sup>, N. Kozlovskaya<sup>2</sup>, S. Moiseev<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Tareev Clinic of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, <sup>2</sup>Department of Internal Disease, Russian University of Peoples Friendship, Center for Care of Pregnant Patients with Renal and Urinary Tract Disorders, Eramishantsev City Clinical Hospital, Moscow, Russia

Atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) is a rare form of thrombotic microangiopathy (TMA) caused by uncontrolled complement activation and leading to thrombocytopenia, microangiopathic hemolysis and acute kidney injury. Eculizumab, a humanized monoclonal antibody that inhibits the cleavage of complement protein C5, effectively reverses laboratory evidence of TMA and improves kidney function in most patients with aHUS. Hereditary aHUS should be differentiated from the secondary HUS associated with drugs, autoimmune diseases (e.g. antiphospholipid syndrome), malignancies, infections, solid organ transplantation. Case reports and retrospective studies suggest that eculizumab may be effective in a proportion of patients with secondary TMA, although its efficacy and regimens of administration should be evaluated in additional studies.

**Key words.** *Atypical hemolytic uremic syndrome, thrombotic microangiopathy, eculizumab.*

**Conflict of interest:** none declared.

**Correspondence to:** Yu. Korotchaeva. Rossolimo 11/5, Moscow, Russia. lumis-j@bk.ru.

**To cite:** Korotchaeva Yu, Kozlovskaya N, Moiseev S. Complement inhibition therapy in patients with atypical hemolytic uremic syndrome and secondary microangiopathies. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2023;32(2):7–14 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2023-2-7-14.