



Печеночная маска пароксизмальной ночной гемоглобинурии

В рамках V Всероссийской научно-практической конференции «Современные аспекты гематологии и гепатологии» (Москва, 12 ноября 2015 г.) состоялся симпозиум «Гепатология в онкологии и гематологии». В ходе мероприятия прозвучали сообщения специалистов, посвященные диагностике и лечению редкой формы гемолитической анемии – пароксизмальной ночной гемоглобинурии. Это заболевание относится к группе приобретенных гемолитических анемий, обусловленных изменениями структуры мембраны эритроцитов и протекающих с внутрисосудистым гемолизом.

Директор Центра изучения печени медицинского факультета Российского университета дружбы народов (РУДН), заведующий кафедрой госпитальной терапии РУДН, руководитель отделения соматической реабилитации Национального научного центра наркологии Минздрава России, д.м.н., профессор Павел Петрович ОГУРЦОВ в начале своего выступления рассмотрел особенности пароксизмальной ночной гемоглобинурии (ПНГ), сочетающейся с печеночной патологией.

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия – прогрессирующее, угрожающее жизни заболевание, характеризующееся нарушением функции костного мозга, хроническим комплемент-опосредованным гемолизом и тромбозами. Распространенность заболевания составляет 8–16 случаев на 1 млн популяции. Заболеваемость ПНГ – 1,3 случая на 1 млн популяции в год. Болеют и мужчины, и женщины в равном соотношении. Медиана возраста на момент постановки диагноза около 30 лет.

В основе патогенеза ПНГ лежит неконтролируемая активация комплемента. Причиной развития ПНГ является точечная соматическая

мутация гена PIG-A на X-хромосоме. В результате мутации стволовые клетки крови продуцируют дочерние клетки, у которых на поверхности мембран отсутствуют GPI-якорные белки (гликозилфосфатидилинозитол-белки) – субстрат для прикрепления белков-ингибиторов терминального комплемента (CD55 и CD59). Утрата защитных белков приводит к хронической неконтролируемой активации комплемента, образованию мембран-атакующих комплексов и гемолизу^{1,2}.

Таким образом, при отсутствии на поверхности клеток защитных белков эритроциты подвергаются комплемент-опосредованному лизису, а тромбоциты и лейкоциты – активации, что клинически проявляется хроническим гемолизом и системными поражениями при ПНГ.

Осложнения ПНГ – венозные и артериальные тромбозы, почечная и печеночная недостаточность, легочная гипертензия и тромбоэмболия легочной артерии, сердечно-сосудистая недостаточность, ишемия желудочно-кишечного тракта – могут быть жизнеугрожающими.

Последствиями хронического гемолиза являются симптомы ПНГ,

протекающие под маской дисфагии, легочной гипертензии, одышки, боли в животе, хронической болезни почек, эректильной дисфункции, гемоглобинурии, анемии, тромбозов и выраженной слабости.

Для диагностики заболевания в качестве основного метода применяется высокочувствительная проточная цитометрия, которая с точностью до 0,01% позволяет выявить клетки с дефицитом GPI-связанных белков. Этот метод считается золотым стандартом диагностики ПНГ. У значительной части больных ПНГ тромботические осложнения выходят на первый план и маскируют течение заболеваний самой различной нозологии.

Тромбоз является ведущей причиной смертности при ПНГ³. Согласно данным исследований, 40–67% летальных исходов при ПНГ обусловлены тромботическими событиями. Все пациенты с ПНГ входят в группу высокого риска развития тромботических событий независимо от размера клона, трансфузионной зависимости и проводимой антикоагулянтной терапии. Установлено, что первое тромботическое событие повышает риск смерти в 5–10 раз⁴.

¹ Rosse W.F., Hillmen P., Schreiber A.D. Immune-mediated hemolytic anemia // Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program. 2004. P. 48–62.

² Rother R.P., Bell L., Hillmen P., Gladwin M.T. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease // JAMA. 2005. Vol. 293. № 13. P. 1653–1662.

³ Parker C., Omine M., Richards S. et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria // Blood. 2005. Vol. 106. № 12. P. 3699–3709.

⁴ Hillmen P., Muus P., Dührsen U. et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria // Blood. 2007. Vol. 110. № 12. P. 4123–4128.

V Всероссийская научно-практическая конференция
«Современные аспекты гематологии и гепатологии»

При ПНГ тромбозы могут быть локализованы как в венозном, так и в артериальном русле. Наиболее частая локализация – интраабдоминальные и церебральные вены. Выживаемость пациентов с ПНГ, перенесших тромбоз, – 40% за четыре года⁵.

Профессор П.П. Огурцов акцентировал внимание аудитории на заболеваниях печени, вызванных тромбозом печеночных вен, у пациентов с ПНГ. Он отметил, что если у таких больных органом-мишенью тромботических осложнений является печень, то значительно повышается риск смерти. Особенно если своевременно не распознать заболевание и не назначить соответствующее патогенетическое лечение.

Синдром Бадда – Киари – заболевание, связанное с затруднением оттока венозной крови от печени, обычно обусловленное тромбозом нескольких крупных печеночных вен при повышенной склонности к тромбообразованию и проявляющееся болью в животе, желтухой, асцитом и увеличенной болезненной печенью.

По данным когортного исследования, ПНГ является причиной синдрома Бадда – Киари в 8–10% случаев. Показано, что в группах пациентов с ПНГ частота сопутствующих тромбозов чревных вен (портальной, мезентериальной или селезеночной) достоверно выше, чем в контрольной группе, – 47 против 10%. Именно поэтому всем пациентам с синдромом Бадда – Киари необходимо проводить тщательное обследование для выявления ПНГ⁶.

На фоне применения препарата экулизумаб выживаемость пациентов с ПНГ соответствует таковой в здоровой популяции, сравнимой по половозрастным характеристикам⁷.

В заключение профессор П.П. Огурцов отметил, что в национальных клинических рекомендациях по диагностике и лечению ПНГ сказано, что



Профессор П.П. Огурцов

наличие тромботических осложнений – прямое показание к применению препарата экулизумаб⁸.

Дискуссию продолжила врач-гепатолог Центра изучения печени РУДН Людмила Александровна КРИЦКАЯ. Она продемонстрировала тактику ведения пациентов с ПНГ и синдромом Бадда – Киари на конкретном примере.

Пациент, 20 лет, до февраля 2015 г. считал себя абсолютно здоровым, на диспансерном учете не состоял, к врачам не обращался. Впервые его стала беспокоить головная боль, которая длилась несколько дней. 20 февраля 2015 г. по назначению невролога больному была выполнена магнитно-резонансная томография сосудов головного мозга, по результатам которой установлен диагноз «субарахноидальное кровоизлияние». В связи с этим больной проходил лечение в неврологическом отделении по месту жительства, где по поводу тромбоцитопении (46 тыс/мкл) ему назначили консультацию гематолога. С учетом цитопении и повышенного уровня лактатдегидрогеназы гематолог в план обследования включил иммунофенотипирование клеток крови методом проточной цитометрии. Согласно данным от 16 апреля



Врач-гепатолог Л.А. Крицкая

2015 г., у пациента выявлен ПНГ-клон на эритроцитах – 50,2%, моноцитах – 84,22% и гранулоцитах – 84,58%.

В клинической картине обращали на себя внимание гепатоспленомегалия и нарастающий асцит, в связи с чем после консультации гастроэнтеролога для исключения заболеваний печени пациента направили в Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского. 22 мая 2015 г. больного госпитализировали в гастроэнтерологическое отделение с выраженным асцитом и гепатоспленомегалией. По результатам компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства установлены гепатоспленомегалия, изменения конфигурации и диффузные изменения структуры печени, асцит. На КТ с контрастированием признаков тромбоза не выявлено. При выписке установлен диагноз: идиопатический цирроз печени с сопутствующей ПНГ, панцитопения, гепатоспленомегалия, асцит, секвестрационная тромбоцитопения и анемия. По заключению врачебной комиссии пациенту была рекомендована терапия экулизумабом. Между тем на данном этапе патогенетическая терапия пациенту не была начата.

гастроэнтерология

⁵ Hill A., Kelly R.J., Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria // Blood. 2013. Vol. 121. № 25. P. 4985–4996.

⁶ Hoekstra J., Leebeek F.W., Plessier A. et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Budd-Chiari syndrome: findings from a cohort study // J. Hepatol. 2009. Vol. 51. № 4. P. 696–706.

⁷ Kelly R.J., Hill A., Arnold L.M. et al. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival // Blood. 2011. Vol. 117. № 25. P. 6786–6792.

⁸ Кулагин А.Д., Лисуков И.А., Птушкин В.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению пароксизмальной ночной гемоглобинурии // Онкогематология. 2014. № 2. С. 20–28.



В июле пациент был госпитализирован в федеральный научный центр с выраженными признаками анемии (гемоглобин – 83 г/л), высоким уровнем ретикулоцитов (57%) и сниженным уровнем тромбоцитов (31 тыс/мкл). Отмечались незначительное повышение температуры (37–37,5 °С), спленомегалия (+3 см), асцит и минимальный левосторонний гидроторакс. Диагностический поиск был направлен на исключение этиологических факторов развития цирроза. Данные обследования позволили исключить вирусную этиологию заболевания (HBSAg, anti-HCV, anti-HAV – отрицательные), болезнь Вильсона – Коновалова (медь сыворотки – 34,5 мкмоль/л, мутаций гена АТР7В не выявлено), гемохроматоз (железо – 16 мкмоль/л, ферритин – 85,2 мкг/л, трансферрин – 268 мкг/дл). Большому выполнено микроскопическое исследование биоптата печени, которое показало выраженные признаки белковой и очаговой крупнокапельной жировой дистрофии, слабо-умеренно-выраженного фиброза портальных трактов, слабо-умеренно-выраженной лимфоидной инфильтрации. Учитывая прогрессирующий асцит, пациенту провели повторное иммунофенотипирование крови методом проточной цитометрии. Выявлено увеличение размера клона ПНГ на гранулоцитах до 89,66%. Отмечались прогрессирование гемолиза, снижение уровней гемоглобина и тромбоцитов. Диагноз при выписке: иммунная тромбоцитопения с криптогенным циррозом печени, ПНГ без признаков активного гемолиза. Несмотря на выявление клона ПНГ и тяжелое состояние пациента, ему была рекомендована только консультация гепатолога. 13 августа 2015 г. больной был направлен на консультацию в Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, где ему окончательно подтвердили диагноз ПНГ. Таким образом, у пациента с доказанной ПНГ все имеющиеся симптомы, гематологические и органические, при отсутствии неопровержимых альтернативных объяснений должны трактоваться как осложнения ПНГ.

Специалисты пришли к заключению, что печеночные нарушения и спленомегалия должны быть переоценены с точки зрения последствий синдрома Бадда – Киари, субарахноидальное кровоизлияние – как следствие тромбоза венозных синусов головного мозга, тромбоцитопения – как проявление сниженного образования в костном мозге и повышенного разрушения вследствие портальной гипертензии и спленомегалии. Риск повторных жизнеугрожающих тромбозов у пациента оценивается в 100% в течение ближайших трех – пяти лет даже при проведении медикаментозной специфической тромбопрофилактики. В связи с этим больному рекомендовано быстрое начало терапии экулизумабом после консультации гепатолога. Экулизумаб – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело – к-иммуноглобулин (IgG2/4k), который связывается с белком C5 комплемента человека и подавляет активацию комплемент-опосредованного лизиса клеток. Экулизумаб блокирует образование терминального комплекса комплемента и тем самым препятствует развитию тяжелых симптомов заболевания. Пациент 5 сентября получил консультацию в Центре изучения печени РУДН, где после исключения всех этиологических факторов развития цирроза в ходе врачебного консилиума был поставлен диагноз: ПНГ с преимущественным поражением печени (синдром Бадда – Киари, портальная гипертензия, асцит, гепатоспленомегалия), данные о самостоятельном заболевании печени не выявлены. С учетом хронического гемолиза, сопровождающегося рецидивирующими тромбозами центральной нервной системы, сосудов печени, на фоне повышенных показателей Д-димера, вторичной тромбоцитопении, прогрессирующего цирроза печени с асцитом, больному рекомендовано по жизненным показаниям лечение экулизумабом под контролем гематолога. В сентябре пациент получил первую инфузию препарата экулизумаб. На фоне патогенетической терапии экулизумабом регрессировали такие

симптомы заболевания, как асцит и отеки. Снижился уровень лактатдегидрогеназы – фермента, который повышается при хроническом гемолизе. Улучшились клинико-лабораторные показатели крови и состояние белково-синтетической функции печени. Таким образом, в результате совместной работы специалистов, гепатологов и гематологов, удалось установить истинную причину заболевания и назначить патогенетически обоснованное лечение. Своевременное назначение патогенетической терапии экулизумабом пациенту с ПНГ и синдромом Бадда – Киари приводит к регрессу заболевания и уменьшению частоты жизнеугрожающих тромбозомболических осложнений. Данный препарат должен быть включен в протоколы терапии пациентов с ПНГ и синдромом Бадда – Киари.



Применение моноклональных антител – ингибиторов системы комплемента предотвращает развитие необратимых осложнений у пациентов с ПНГ.

В ходе исследований доказана эффективность и безопасность препарата экулизумаб (Солирис®, Alexion Pharmaceuticals, Cheshire, CT) у пациентов с ПНГ и признаками гемолиза. Экулизумаб восстанавливает регуляцию активности комплемента в крови и предупреждает внутрисосудистый гемолиз. Пациенты с ПНГ после терапии экулизумабом отмечают уменьшение выраженности симптомов заболевания, слабости, анемии, частоты тромбозомболических осложнений и повышение качества жизни. Кроме того, при наличии тромботического осложнения в анамнезе больных экулизумаб показан для предотвращения развития последующих тромбозов. Экулизумаб обладает хорошим профилем безопасности при длительном применении и позволяет значительно снизить частоту осложнений и смерти пациентов с ПНГ.

Применение экулизумаба в лечении больных с ПНГ считается доказанным и рациональным методом патогенетической терапии. ●

РАННИЕ ДИАГНОСТИКА И НАЧАЛО ЛЕЧЕНИЯ ЧРЕЗВЫЧАЙНО ВАЖНЫ ПРИ ПНГ И аГУС

ПОСКОЛЬКУ ОСЛОЖНЕНИЯ МОГУТ БЫТЬ ФАТАЛЬНЫМИ!

ПНГ

ПНГ – ПАРОКСИЗМАЛЬНАЯ НОЧНАЯ ГЕМОГЛОБИУРИЯ

35%

всех пациентов с ПНГ погибают в течение 5 лет с момента постановки диагноза, несмотря на традиционную поддерживающую терапию¹

- Причиной прогрессирования заболевания, развития осложнений и ранней смертности при ПНГ является хронический комплемент-опосредованный гемолиз²
- 40-67% всех летальных исходов при ПНГ связаны с венозными или артериальными тромбозами¹
- У 64% пациентов с ПНГ развивается хроническая почечная недостаточность, ассоциированная с ранней смертностью¹
- У пациентов высокой группы риска следует проводить скрининг-диагностику для выявления ПНГ¹

аГУС

аГУС – АТИПИЧНЫЙ ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

70%

пациентов с аГУС, имеющих самую распространенную мутацию*, умирают, нуждаются в диализе или приобретают терминальную стадию почечной недостаточности (ТСПН) в течение 1 года⁴

*CFH-мутация наиболее широко распространена в популяции

- При аГУС в результате неконтролируемой активации комплемента развивается системная тромботическая микроангиопатия (ТМА)^{4,10-14}
- От 33% до 40% всех пациентов погибают, или у них отмечается прогрессирование болезни до ТСПН после первой манифестации заболевания^{1,18}
- Плазмообмен/инфузии плазмы не способны остановить хроническую неконтролируемую активацию комплемента, основную причину ТМА при аГУС^{11,13,15-30}
- Существует обоснованный алгоритм дифференциальной диагностики при аГУС⁴

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата СОЛИРИС® (SOLIRIS®) (в сокращении)

Регистрационный номер: ЛП-001159

Торговое название: Солiris®

МНН: экулизумаб (eculizumab)

Лекарственная форма: Концентрат для приготовления раствора для инфузии. Состав: 1 мл препарата содержит: активное вещество: экулизумаб 10,0 мг

Описание: Прозрачный бесцветный раствор.

Показания к применению: Препарат Солiris® показан для лечения больных с: 1) Пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ). Эффективность лекарственного препарата Солiris® подтверждена у пациентов с гемолизом и сопутствующими клиническими симптомами, свидетельствующими о высокой активности заболевания, вне зависимости от потребности в гемотрансфузиях в анамнезе. 2) Атипичным гемолитико-уремическим синдромом (аГУС).

Противопоказания: Повышенная чувствительность к экулизумабу, белкам мышинного происхождения или другим компонентам препарата; Период грудного вскармливания. Для больных ПНГ: Активная инфекция *Neisseria meningitidis*; Отсутствие вакцинации против *Neisseria meningitidis*. Для больных аГУС: (см. полную версию инструкции).

С осторожностью: Учитывая механизм действия препарата Солiris®, он должен с осторожностью назначаться больным с активными системными инфекциями. У больных с нарушениями функции печени в связи с отсутствием клинического опыта.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания: Не проводилось контролируемых исследований препарата при беременности.

Способ применения и дозы: Внутривенно капельно в течение 25-45 минут для взрослых и в течение 1-4 часов для пациентов детского возраста. ПНГ: Курс лечения для взрослых больных (старше ≥18 лет) включает 4-недельный начальный цикл с последующим циклом поддерживающей терапии. Начальный цикл: 600 мг препарата Солiris® 1 раз в неделю в течение 4 недель. Поддерживающая терапия – 900 мг препарата Солiris® на 5-ой неделе, с последующим введением 900 мг препарата Солiris® каждые 14±2 дней. Для больных ПНГ младше 18 лет доза препарата Солiris® определяется от веса ребенка. Для больных аГУС - см. полную версию инструкции.

Введение дополнительной дозы препарата Солiris® требуется в случае проведения плазмафереза, обменного переливания плазмы или вливания свежемороженой плазмы:

Побочное действие: Наиболее частым нежелательным явлением при лечении экулизумабом являлась головная боль (отмечалась, главным образом, в начальном цикле терапии). Наиболее тяжелым нежелательным явлением являлся менингококковый сепсис. Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: Часто – лейкопения, тромбоцитопения, гемолиз²; Нечасто – коагулопатия, агглютинация эритроцитов, нарушения свертывания крови, анемия, лимфопения. Доброкачественные, злокачественные и неопухолевые новообразования: Нечасто – миелодиспластический синдром, меланома. Нарушения со стороны сердца: Нечасто – ощущение сердцебиения. Нарушения со стороны сосудов: Часто – снижение артериального давления; Нечасто – гематома, повышение артериального давления, злокачественная гипертензия, «приливы» крови, заболевания вен. Нарушения со стороны других систем и органов, инфекционные и паразитарные заболевания, общие расстройства и нарушения в месте введения, лабораторные и инструментальные данные и дополнительная информация - см. полную версию инструкции. Обобщенный анализ данных по безопасности не выявил различий профиля безопасности у детей в возрасте от 11 до 18 лет и взрослых больных ПНГ. У детей наиболее часто отмечалась головная боль.

Передозировка: Случай передозировки экулизумаба неизвестны.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами: Препарат Солiris® допускается смешивать только с 0,9% раствором натрия хлорида, 0,45% раствором натрия хлорида или 5% раствором декстрозы (глюкозы) для инъекций.

Особые указания: Применение препарата Солiris® должно проводиться под наблюдением врача. Не вводить препарат внутривенно струйно! Солiris® не оказывает влияния на апластический гемолиз у больных ПНГ. Менингококковая инфекция: механизм действия препарата Солiris® предполагает повышение риска развития менингококковой инфекции (*Neisseria meningitidis*) на фоне его применения. Для того, чтобы уменьшить вероятность инфицирования, всем больным необходимо проводить вакцинацию против менингококка за 2 недели до применения препарата Солiris®. Наиболее эффективна комбинированная тервалентная вакцина против серотипов А, С, Y и W135. Все больные должны быть проинформированы о ранних симптомах менингококковой инфекции и о необходимости немедленно обратиться за медицинской помощью.

Лабораторный контроль при лечении ПНГ: У больных ПНГ на фоне лечения препаратом Солiris® для контроля выраженности внутрисудистого гемолиза необходимо определение активности лактатдегидрогеназы в сыворотке крови.

Прекращение лечения больных ПНГ: Больные, для которых терапия препаратом Солiris® была прекращена, должны находиться под медицинским наблюдением для обеспечения контроля за интенсивностью внутрисудистого гемолиза.

Форма выпуска: Концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл.

Условия хранения: В защищенном от света месте, при температуре от 2 до 8 °С, не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности: 2,5 года

Условия отпуска: Отпускается по рецепту.

Название и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение (Владелец РУ): Алексисон Фарма Интернэшнл Сарл.

Авено дэ Трибуналь Федераль 34, 1005 Лозанна, Швейцария.

Получить дополнительную информацию о препарате, а также направить свои претензии и информацию о нежелательных явлениях можно по следующему адресу в России: ООО «Алексисон Фарма», 143421 Московская область, Красногорский район, 26 км автодороги Балтия

Бизнес центр Рига Лэнд, Блок Б, этаж 2

Тел.: (495) 280 17 01

Для получения дополнительной информации см. полную инструкцию по медицинскому применению лекарственного препарата экулизумаб (СОЛИРИС®).

Литература: 1. Borowitz MJ, Craig FE, DiGiuseppe JA, et al. *Cytometry Part B*. 2010;78B:211-230. 2. Richards SJ, Barnett D. *Clin Lab Med*. 2007;27:577-590. 3. Ariceta G, Bedas N, Johnson S, et al. *Pediatr Nephrol*. 2009;24:687-696. 4. Caprioli J, Norris M, Brioschi S, et al. *Blood*. 2006;108:1267-1279. 5. Hillmen P, Lewis SM, Besler M, et al. *N Engl J Med*. 1995;333:1253-1258. 6. Brodsky RA. *Blood Rev*. 2008;22:65-74. 7. Hillmen P, Muus P, Dührsen U, et al. *Blood*. 2007;110:4123-4128. 8. Hillmen P, Elebute M, Kelly R, et al. *Am J Hematol*. 2010;85:553-559. 9. Data on file. Alexion Pharmaceuticals, Inc., 2012. 10. Norris M, Caprioli J, Breslin E, et al. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:1944-1959. 11. Loriaux C, Norris M, Frémeaux-Bacchi V. *Pediatr Nephrol*. 2008;23:1957-1972. 12. Sillke M, Daniels M, Pierochi M, et al. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:2028-2033. 13. Neuhaus T, Calander S, Lammann EP, Arch D, et al. *Arch Dis Child*. 1997;76:518-520. 14. Langman CB. *Poster 6490*. Presented at the 19th Congress EHA, 15. Loriaux C, Garnier A, Sillke M, et al. *Semin Thromb Hemost*. 2010;36:673-681. 16. Remuzzi G, Ruggenenti P, Colanardi M, et al. *Am J Transplant*. 2005;5:1146-1150. 17. Machi CA, Acham-Roodhitz B, Frémeaux-Bacchi V, et al. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4:1312-1316. 18. Vergouwen MD, Adriani KS, Roos YB, et al. *Am J Nephrol*. 2008;29:834-839. 19. Malha M, Gulati A, Majid MA, et al. *Pediatr Nephrol*. 2011;26:1678. 20. Larekeb A, Leroy S, Frémeaux-Bacchi V, et al. *Pediatr Nephrol*. 2007;22:1967-1970. 21. Larekeb A, Leroy S, Frémeaux-Bacchi V, et al. *Pediatr Nephrol*. 2007;22:1967-1970. 20. Larekeb A, Leroy S, Frémeaux-Bacchi V, et al. *Pediatr Nephrol*. 2007;22:1967-1970.

ООО «Алексисон Фарма»,
143421, Московская область, Красногорский район, 26 км автодороги «Балтия»,
Бизнес-центр «Рига Лэнд», Блок Б, этаж 2
Тел.: +7 (495) 280 17 01

ALEXION