

УДК 618.3-06

М.Н. Мочалова,

канд. мед. наук, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного и стоматологического факультетов ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России

Т.Е. Белокриницкая,

д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета, факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России

Т.В. Хавень,

заведующая отделениями, исполняющими функцию перинатального центра, ГУЗ «Краевая клиническая больница», г. Чита

Е.М. Шифман,

д-р мед. наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ имени М.Ф. Владимирского, президент Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов

К.Г. Шаповалов,

д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и интенсивной терапии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России

С.В. Костромитин,

заведующий отделением общей реанимации ГУЗ «Краевая клиническая больница», г. Чита

M.N. Mochalova,

Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, the Faculty of General Medicine and Dentistry, Chita State Medical Academy

T.E. Belokrinitskaya,

Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, the Pediatric Faculty, the Faculty of Advanced Studies and Continuous Training, Chita State Medical Academy

T.V. Haven,

Head of Departments Performing the Function of Perinatal Centers, Chita State Clinical Hospital "Regional Clinical Hospital"

E.M. Shifman,

Doctor of Medical Sciences, Professor, the Department of Anesthesiology and Reanimatology, Vladimirovsky MONIKI, President of the Association of Obstetric Anesthesiologists-Reanimatologists

K.G. Shapovalov,

Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Chita State Medical Academy

S.V. Kostromitin,

Head of the Department of General Reanimation, Chita State Clinical Hospital "Regional Clinical Hospital"

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТРОМБОТИЧЕСКОЙ МИКРОАНГИОПАТИИ В АКУШЕРСКОЙ ПРАКТИКЕ

CLINICAL CASE OF THROMBOTIC MICROANGIOPATHY IN OBSTETRIC PRACTICE

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Мочалова Марина Николаевна, канд. мед. наук, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного и стоматологического факультетов ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России
Адрес: 672090, г. Чита, ул. Горького, д. 39а
Тел.: +7 (924) 360-28-90
e-mail: manimo@me.com
Статья поступила в редакцию: 17.05.2017
Статья принята к печати: 30.06.2017

CONTACT INFORMATION:

Marina Mochalova, Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, the Faculty of General Medicine and Dentistry, Chita State Medical Academy
Address: 39a, Gorky's str., Chita, 672090, Russia
Tel.: +7 (924) 360-28-90
e-mail: manimo@me.com
The article received: May 17, 2017
The article approved for publication: June 30, 2017

Аннотация. Тромботическая микроангиопатия является гетерогенной группой заболеваний, объединенных общностью гистологической картины и клинических проявлений при различии патогенетических механизмов, представляет собой клинико-морфологический синдром, характеризующий поражение сосудов микроциркуляторного русла. В настоящее время к тромботической микроангиопатии относят тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП), атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС), гепарин-индуцированную тромбоцитопению, HELLP-синдром. Одним из важнейших триггеров возникновения тромботической микроангиопатии является беременность. В статье приводится клиническое наблюдение аГУС в акушерской практике.

Abstract. Thrombotic microangiopathy is heterogeneous group of the diseases united by a community of a histological and clinical implications at difference of pathogenetic mechanisms, presents clinical-morphological syndrome characterizing a lesion of vessels of a microcirculatory channel. Currently thrombotic microangiopathy include thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP), atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS), heparin-induced thrombocytopenia, HELLP-syndrome. One of the most important triggers of emergence of a thrombotic microangiopathy is pregnancy. The article describes the clinical observation of atypical hemolytic uremic syndrome in obstetric practice.

Ключевые слова. Тромботическая микроангиопатия, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, атипичный гемолитико-уремический синдром, преэклампсия, HELLP-синдром.

Keywords. Thrombotic microangiopathy, thrombotic thrombocytopenic purpura, atypical hemolytic uremic syndrome, preeclampsia, HELLP-syndrome.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время к тромботической микроангиопатии (ТМА) относят тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП), атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС), гепарин-индуцированную тромбоцитопению, HELLP-синдром. Одним из важнейших триггеров возникновения ТМА является беременность. ТМА является одной из основных причин острой почечной недостаточности (ОПН) и острого кортикального некроза [1; 2]. «Акушерская» ОПН, в свою очередь, является одной из основных причин материнской и перинатальной смертности (20% и 39% соответственно) [1; 2; 3].

ТМА морфологически проявляется утолщением стенок сосудов микроциркуляторного русла (преимущественно капилляров и артериол), отеком и слущиванием эндотелиальных клеток от базальной мембраны, образованием тромбоцитарных сгустков и частичной или полной обструкцией просвета пораженного сосуда, при этом периваскулярное воспаление не характерно, а тромбы состоят почти исключительно из тромбоцитов [3]. Обструкция просвета сосудов приводит к развитию ишемии и инфарктов органов. Характерным признаком ТМА является тромбоцитопения и гемолитическая анемия, что связано с потреблением и разрушением тромбоцитов и эритроцитов в микроциркуляторном русле [3; 4; 5; 6]. Клинические проявления ТМА зависят от локализации повреждения микрососудов и, следовательно, от вовлечения в патологический процесс различных органов.

ТТП возникает вследствие выраженного снижения активности фермента металлопротеиназы ADAMTS-13 ($\leq 5\%$), при этом угнетается расщепление гигантских мультимеров фактора фон Виллебранда, что приводит к избыточной агрегации тромбоцитов. ТТП характеризуется пентадой сим-

птомов: тромбоцитопения, микроангиопатическая анемия, лихорадка, поражение почек и неврологическая симптоматика. Неврологические проявления ТТП крайне разнообразны и варьируют от небольших нарушений поведения и сознания до выраженных сенсорно-моторных нарушений, афазии, судорог и комы [3].

Причиной аГУС являются генетические дефекты в системе комплемента, что приводит к нарушению регуляции и неконтролируемой активации альтернативного пути комплемента с последующим повреждением эндотелия. Для аГУС также характерна тромбоцитопения и микроангиопатическая гемолитическая анемия, но с преимущественным поражением почек. Около 75% больных, перенесших «акушерский» аГУС, в течение года достигают терминальной почечной недостаточности и нуждаются в гемодиализе [7; 8]. Таким образом, при ТТП преобладают признаки поражения головного мозга, тогда как при аГУС в патологический процесс в основном вовлекаются почки. Кроме того, при ТТП могут наблюдаться боли в животе, панкреатит, гематурия, нарушения сердечного ритма, нарушения зрения. Все эти симптомы обусловлены нарушением микроциркуляции в различных тканях и органах, включая коронарные сосуды, сетчатку, сосуды желудочно-кишечного тракта и пр. [3].

Специфическим вариантом «акушерской» ТМА является преэклампсия, морфологическую основу которой составляет гломерулярный эндотелиоз. HELLP-синдром представляет собой преимущественно «печеночный» вариант ТМА у беременных женщин. Отмечается нечастое развитие «акушерской» ТМА во время беременности, регистрируется 1 случай на 25 тыс. беременностей [1; 2; 3], распространенность HELLP-синдрома при беременности колеблется от 0,2 до 0,8%, в случае развития преэклампсии повышается до 10–20% [4; 9; 10]. Вместе с тем высокий удельный вес тяжелых осложнений

и исходов этого патологического процесса требует эффективной дифференциальной диагностики и лечения. Детальное изучение случаев ТМА в акушерской практике позволит своевременно предупредить развитие таких терминальных осложнений, как острая почечная недостаточность, и избежать высокого уровня материнской и перинатальной смертности в этой группе больных [1; 2; 3].

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациентка М., 21 год, в течение беременности наблюдалась в условиях ЦРБ Забайкальского края. Указаний на семейную тромбопатию не отмечалось. Родилась с врожденным пороком сердца (ВПС), дефектом межпредсердной перегородки (ДМПП), оперативная коррекция произведена в 2004 г. У пациентки имел место умеренный стеноз легочной артерии, митральная недостаточность 2 степени, относительная трикуспидальная недостаточность 2 степени, ХСН 1 степени, 2 ФК. В детстве больная развивалась соответственно возрасту, от сверстников в физическом и социальном развитии не отставала. Данная беременность первая, желанная, но в официальном браке женщина не состояла. Аллергологический и гемотрансфузионный анамнезы не отягощены. Гинекологических заболеваний в анамнезе не выявлено. Тип телосложения пациентки – астеник.

На сроке 30–31 неделя беременности пациентка поступила в ЦРБ с жалобами на нарастающую слабость, одышку, головокружение, ощущение онемения в правой руке, нарушение памяти. Переведена на 3 уровень оказания акушерской помощи в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) ГУЗ «Краевая клиническая больница» г. Читы. При поступлении в ГУЗ «Краевая клиническая больница» состояние расценено как тяжелое, обследована в полном объеме. В общем анализе крови обнаружены следующие изменения: лейкоциты – $4,0 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты – $1,28 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин – 43 г/л, тромбоциты – $85 \times 10^3/\text{мкл}$, гематокрит – 12%. Выполнена эхокардиография, получено заключение: ВПС; ДМПП, оперированный в 2004 г., дефект закрыт герметично, шунтов не зарегистрировано. Признаки умеренного стеноза легочной артерии. Умеренное ускорение аортального кровотока. Митральная недостаточность 1 степени. Трикуспидальная недостаточность 2 степени. По данным ЭКГ зарегистрирована синусовая тахикардия, ЧСС составляла 100 ударов в минуту. Диагноз при поступлении: анемия беременной тяжелой степени.

План обследования включал: определение пробы Кумбса, обследования на ВИЧ, сифилис, маркеры вирусных гепатитов, развернутый анализ крови гематологический, биохимический (глюкоза, билирубин: общий и прямой, мочевины, креа-

тинин, АСТ, АЛТ, СРБ, определение антинуклеарных антител (АТ), АТ к ДНК, ассоциированных с СКВ, АТ к кардиолипинам, сывороточного железа, ОЖСС, белковых фракций), клеточный состав мочи, проба Нечипоренко, суточная протеинурия, УЗИ маточно-плацентарного кровотока, консультация уролога.

План лечения на момент поступления включал: препараты железа, фолиевой кислоты, трансфузию эритроцитарной массы.

На 2-е сутки госпитализации с целью верификации диагноза проводилась дифференциальная диагностика с анемией Минковского – Шоффара, пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ), аГУС, HELLP-синдромом. Проведено МРТ головного мозга, исключено острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). Осмотрена неврологом (заключение: перенесенная транзиторно-ишемическая атака). Для исключения сепсиса и бактериального эндокардита выполнен прокальцитонинный тест – отрицательный. Выполнены анализы на LE-клетки с учетом симптомов, данных за СКВ не выявлено. Проведено обследование на АТ к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт (отрицательные). На данном этапе проводилось лечение: глюкокортикостероиды (90 мг/сутки), трансфузия эритроцитарной массы, альбумина (200 мл/сутки). На фоне проводимой терапии отмечалось однократное повышение температуры тела до 39°C .

На 3-и сутки, учитывая снижение уровня тромбоцитов до $17 \times 10^3/\text{мкл}$ в общем анализе крови, гемоглобина до 53 г/л, нарастание билирубина до 90 мкмоль/л, на фоне проводимой терапии проведен повторный совместный многопрофильный консилиум и консультация по телефону с профессором Е.М. Шифманом, профессором Н.В. Козловской. Выставлен диагноз: тромбоцитическая микроангиопатия. Не исключается атипичный гемолитико-уремический синдром. Принято решение о подготовке беременной к оперативному родоразрешению. Перед родоразрешением выполнена трансфузия тромбоконтрата в объеме 300 мл.

На 4-е сутки выполнено оперативное родоразрешение: лапаротомия по Пфанненштилю, корпоральное кесарево сечение, дренирование брюшной полости. Извлечен живой недоношенный мальчик массой 1 850 г, с оценкой по шкале Апгар 7–8 баллов. Во время операции использован аппарат Cell Saver. Гемостаз был достаточный. Через 50 минут после окончания операции появились признаки коагулопатического кровотечения из послеоперационного шва и дренажа. Пациентка взята на релапаротомию. Выполнена экстирпация матки без придатков, перевязка внутренних подвздошных артерий. Общий объем кровопотери за 2 операции составил 2,3 л, с помощью аппарата Cell Saver

выполнена аутогемотрансфузия – в объеме 1,2 л. В послеоперационном периоде также проводилась трансфузия свежезамороженной плазмы в объеме 1,9 л, эритроцитарной массы в объеме 560 мл. Общая инфузия составила 4,5 л. Интраоперационно внутривенно введены: протромплекс 1200 МЕ, коагил 4,8 мг. В раннем послеоперационном периоде дополнительно введено: 1 гемакон эритроцитарной массы (230 мл), эритропоэтин (Мирцера), препараты железа («Венофер»).

На 6-е сутки отмечалось ухудшение состояния больной, появилась клиника пареза кишечника, кожные покровы бледно-желтушные, снижение сатурации без подачи кислорода до 80%, появился «ржавый» цвет мочи (на фоне повышения уровня креатинина до 116 мкмоль/л, повышения ЛДГ до 730 ед/л). Получены результаты дополнительного исследования: 1% эритроцитов – минорный клон (ПНГ – клон не выявлено), ADAMTS-13 – 53%. Учитывая результаты исследования, не исключался аГУС, катастрофический антифосфолипидный синдром. Предполагая наиболее вероятный диагноз аГУС на фоне ТМА, решено после проведения двух сеансов плазмообмена провести патогенетическую терапию экулизумабом.

Начаты сеансы плазмообмена (в объеме 1,5 л) с одновременной терапией глюкокортикостероидами (250 мг/сутки преднизолона в течение 10 дней). На фоне проведения плазмообмена отмечалось появление положительной клинической и лабораторной динамики в состоянии больной: снижение уровня билирубина (до 86 мкмоль/л), креатинина (до 53,7 мкмоль/л), купирование пареза кишечника.

В состоянии средней степени тяжести на 12-е сутки пациентка была переведена в отделение ревматологии, где продолжила получать терапию глюкокортикостероидами, антианемическую терапию, низкомолекулярные гепарины, альбумин, антибактериальную, противогрибковую терапию.

На 14-е сутки появились жалобы на боли в правом подреберье. Осмотрена гинекологом, хирургом, ревматологом, исключен диагноз острого живота. С целью купирования болевого синдрома использовались спазмолитики, анальгетики. Проводимая терапия эффекта не приносила, пациентка была возбуждена, боли нарастали, кожные покровы стали бледные, влажные, артериальное давление 140/80 мм рт. ст., отмечалась тахикардия до 100–110 ударов в минуту, живот при пальпации мягкий, в левом подреберье пальпируется увеличенная селезенка, болезненная, мочеиспускание не нарушено. Больная переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии. Выполнено УЗИ: селезенка 168×55 мм, площадь сечения составляет 99 см². В общем анализе крови лейкоциты $7,3 \times 10^9$ /л, гемоглобин – 103 г/л, тромбоциты – 159×10^3 /мкл, СОЭ – 3 мм/ч. В биохимическом анализе билиру-

бин составил 22,6 мкмоль/л, общий белок – 47 г/л. Тропониновый тест отрицательный. Выполнено КТ грудной, брюшной полостей, выявлены камни холедоха, камни мочеточника, уретеролитиаз справа. Осмотрена урологом, выставлен диагноз: «МКБ. Удвоение лоханки правой почки. Уретеролитиаз справа. Почечная колика». После проведения полного объема симптоматического и патогенетического лечения болевой синдром купировался.

На 15-е сутки вновь отмечается ухудшение состояния пациентки, появились жалобы на слабость, умеренная болезненность в области оперативного вмешательства, левом подреберье, вздутие живота. В общем анализе крови отмечается снижение гемоглобина до 45 г/л, лейкоцитоз до $10,6 \times 10^9$, тромбоцитопения до 86×10^3 /мкл, СОЭ до 2 мм/ч. Проведена повторно КТ брюшной полости (заключение: забрюшинный инфильтрат слева, камни холедоха, желчного пузыря). После проведения консилиума выставлен диагноз: «спонтанный разрыв селезенки, забрюшинная гематома». Пациентка в экстренном порядке взята в операционную, выполнена средне-срединная лапаротомия, ревизия брюшной полости, спленэктомия, вскрытие и ревизия забрюшинной гематомы, тампонада полости, редренирование брюшной полости, наложена лапаростома. В брюшной полости обнаружено около 1 л гемолизированной крови в виде сгустков, определялась обширная забрюшинная гематома, исходящая из ворот селезенки. Интраоперационно проводилась трансфузия свежезамороженной плазмы, эритроцитарной массы, реинфузия с помощью аппарата Cell Saver. Общая кровопотеря составила 1,4 л. В ходе операции явный источник кровотечения не обнаружен. Рекомендовано введение свежезамороженной плазмы в объеме 1,5 л, эритроцитарной массы – 1,25 л; введение препарата экулизумаб; продолжить терапию глюкокортикостероидами; введение тромбоконтрата (4 дозы). Послеоперационный период протекал относительно стабильно.

Через неделю после повторного оперативного вмешательства (22-е сутки с момента поступления) выполнены релапаротомия, ревизия, санация, удаление тампонирующих материалов, редренирование брюшной полости, закрытие лапаростомы. Последующий послеоперационный период протекал без осложнений. Уровень гемоглобина в общем анализе крови составил 77 г/л, лейкоцитов – $11,3 \times 10^9$ /л, эритроцитов – $2,6 \times 10^{12}$ /л, тромбоцитов – 312×10^3 мкл.

На 29-е сутки пациентка в состоянии средней степени тяжести переведена в отделение общей хирургии, где продолжена плановая терапия согласно составленному плану.

На 52-е сутки пациентка выписана из стационара в удовлетворительном состоянии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, триггером для развития ТМА у пациентки безусловно послужила беременность. Данный случай иллюстрирует мозаичность клинической картины ввиду развития полисиндромного комплекса и сложности диагностики ТМА в акушерской практике. Показательным является тот факт, что при своевременном выявлении, родоразрешении и проведении адекватной терапии ТМА (плазмообмен, введение препарата экулизумаб), удалось избежать перинатальных потерь и существенного снижения качества жизни для женщины.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время критерии установления диагноза ТМА значительно расширены [3]. Данную патологию следует исключать у всех пациентов, у которых выявляется сочетание тромбоцитопении и анемии. Своевременная диагностика ТМА определяет специфическую тактику лечения, радикально отличающуюся от подходов терапии тяжелых форм преэклампсии и HELLP-синдрома [3; 8]. Обследование пациенток группы высокого риска на дефицит ADAMTS-13 и определение уровней ингибитора этого фермента позволит провести специфическую профилактику ожидаемых осложнений во время последующих беременностей, а также определить показания для досрочного родоразрешения при развитии начальных симптомов данного осложнения во время гестации. Этот факт открывает широкие перспективы для изучения ТМА в контексте как физиологических изменений гемостаза во время беременности, так и плацентарных акушерских осложнений. Введение глюкокортикоидов не предотвращает полностью развитие патологического процесса, а лишь кратковременно улучшает клиническую картину, создавая условия для более успешного родоразрешения [3]. Терапией выбора при ТМА является применение плазмообмена, который наряду с рекомбинантными гуманизированными моноклональными антителами класса IgG к C5 компоненту комплемента (препарат экулизумаб) снижает риск развития терминальной почечной недостаточности и материнской смертности [11; 12; 13].

Список литературы

1. Fakhouri F, Vercel C., Fremieux-Bacchi V. Obstetric Nephrology: AKI and Thrombotic Microangiopathies in Pregnancy. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2012; 7: 2100–2106. DOI: 10.2215/CJN.13121211.
2. Fakhouri F, Roumenina L., Provot F. et al. Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. *J. Am. Soc. Nephrol. JASN.* 2010; 21(5): 859–867.
3. Акиншина С.В., Бицадзе В.О., Гадаева З.К., Макацария А.Д. Значение тромботической микроангиопатии в патогенезе акушерских осложнений. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2015; 9(1): 62–71. DOI: 10.17749/2070-4968.2015.9.2.062-71. [Akinshina S.V., Bitsadze V.O., Gadaeva Z.K., Makatsaria A.D. The significance of thrombotic microangiopathy in the pathogenesis of obstetric complications. *Obstetrics, gynecology and reproduction.* 2015; 9(1): 62–71. DOI: 10.17749/2070-4968.2015.9.2.062-71 (in Russian).]
4. Kentouche K., Voigt A., Schleussner E. et al. Pregnancy in Upshaw-Schulman syndrome. *Hamostaseologie.* 2013; May 29; 33(2): 144–8.
5. Gaudet L., Ferraro Z.M., Wen S.W., Walker M. Maternal Obesity and Occurrence of Fetal Macrosomia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed. Res. Int.* 2014; 2014: 640291. DOI: 10.1155/2014/640291.
6. Torok T.J., Holman R.C., Chorba T.L. Increasing mortality from thrombotic thrombocytopenic purpura in the United States—analysis of national mortality data, 1968–1991. *Am. J. Hematol.* 1995; 50: 84–90.
7. Козловская Н.Л., Коротчаева Ю.В., Боброва Л.А., Шилов Е.М. Акушерский атипичный гемолитико-уремический синдром: первый российский опыт диагностики и лечения. *Нефрология.* 2016; 20(2): 68–80. [Kozlovskaya N.L., Korotchayeva Yu.V., Bobrova L.A., Shilov E.M. Obstetric atypical hemolytic-uremic syndrome: the first Russian experience in diagnosis and treatment. *Nephrology.* 2016; 20(2): 68–80 (in Russian).]
8. Батюшин М.М. Атипичный гемолитико-уремический синдром при беременности и HELLP-синдром. Вопросы дифференциальной диагностики. *Клиническая нефрология.* 2015; 2-3: 46–51. [Batyushin M.M. Atypical hemolytic-uremic syndrome in pregnancy and HELLP-syndrome. Questions of differential diagnosis. *Clinical nephrology.* 2015; 2-3: 46–51 (in Russian).]
9. Isler C.M., Barrilleaux P.S., Magann E.F. et al. A prospective, randomized trial comparing the efficacy of dexamethasone and betamethasone for the treatment of antepartum HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count syndrome). *Amer. J. Obstet. Gynec.* 2001; 184: 1332–9.
10. Katz V.L., Farmer R., Kuler J.A. Preeclampsia into eclampsia: Towards a new paradigm. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 2000; 182: 1389–94.
11. Figueroa J.E., Densen P. Infectious diseases associated with complement deficiencies. *Clin. Microbiol. Rev.* 1991; 4(3): 359–395.
12. Walport M.J. Complement. First of two parts. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344(14): 1058–66. DOI: 10.1056/NEJM200104053441406.
13. Rother R.P., Rollins S.A., Mojciak C.F. et al. Discovery and development of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Nature Biotech.* 2007; 25(11): 1256–64. DOI: 10.1038/nbt1344.