

# Тромботическая микроангиопатия после трансплантации почки: что скрывается за морфологической картиной?

Обзор литературы

**Е.И. Прокопенко**

ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, 129110 Россия, Москва, ул. Щепкина, дом 61/2

## Thrombotic microangiopathy after kidney transplantation: what is behind the pathology pattern?

Review

**E.I. Prokopenko**

M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, 129110 Moscow, Russian Federation, Shchepkina str., 61/2

**Ключевые слова:** трансплантация почки, тромботическая микроангиопатия, токсичность ингибиторов кальцинейрина, антитело-опосредованное отторжение, активация комплемента, атипичный гемолитико-уремический синдром, плазмообмен, экулизумаб

### Резюме

Тромботическая микроангиопатия (ТМА) ренального трансплантата – это клинико-морфологический феномен, характеризующийся специфическим повреждением гломерулярных капилляров и артерий среднего и малого калибра в виде отека эндотелиальных клеток, расширения субэндотелиального пространства с резким сужением просвета сосудов, в ряде случаев – с наличием тромбов. При хроническом течении ТМА формируется морфологическая картина "луковичной шелухи". ТМА трансплантированной почки развивается *de novo* или как возвратная патология, может быть системной или локализованной в трансплантате, но во всех случаях оказывает неблагоприятное влияние на выживаемость реципиентов и трансплантатов. Для подтверждения ТМА ренального трансплантата необходимо морфологическое исследование, однако нефробиопсия не всегда помогает установить этиологию ТМА. Наиболее частыми причинами *de novo* ТМА являются токсичность ингибиторов кальцинейрина и антитело-опосредованное отторжение трансплантата, а возвратной ТМА – рецидив атипичного гемолитико-уремического синдрома (аГУС). Мутации генов, ответственных за синтез белков-регуляторов комплемента, играют важную роль не только при рецидиве аГУС после трансплантации почки (ТП), но и в немалой части случаев *de novo* ТМА.

Для лечения *de novo* ТМА применяется устранение причины ее развития, а также проведение плазмообмена с введением внутривенного иммуноглобулина. В отдельных случаях *de novo* ТМА с чрезмерной активацией системы комплемента, резистентных к стандартной терапии, целесообразно применение комплемент-блокирующей терапии. При возвратном аГУС после ТП у всех больных препаратом первой линии является экулизумаб. Если у пациента установлен диагноз аГУС и выявлен с помощью генетического тестирования и оценки особенностей течения заболевания высокий риск рецидива после ТП, необходима профилактика возврата заболевания – использование

Адрес для переписки: Прокопенко Елена Ивановна  
e-mail: renalnephron@gmail.com

Corresponding author: Dr Elena Prokopenko  
e-mail: renalnephron@gmail.com

"режима защиты эндотелия" и экулизумаба. В целом проблема ТМА после ТП требует дальнейшего изучения с разработкой надежных предикторов ее развития в трансплантате и новых подходов к профилактике и лечению.

### Abstract

Thrombotic microangiopathy (TMA) of the renal transplant is a clinical and morphological phenomenon characterized by specific damage of glomerular capillaries and medium-small arteries in the form of endothelial cells edema, expansion of the subendothelial space with a sharp narrowing of the vessels lumen, in some cases with blood clots. In the chronic TMA, a pathology pattern of the "onion peel" is formed. TMA of a transplanted kidney develops *de novo* or as a recurrent pathology, may be systemic or localized in the transplant, but in all cases decreases the survival of the recipients and grafts. Morphological examination is necessary to confirm TMA of a renal transplant, but kidney biopsy does not always help to establish the etiology of TMA. The most common causes of *de novo* TMA are the toxicity of calcineurin inhibitors and antibody-mediated transplant rejection, and recurrent TMA is a relapse of atypical hemolytic-uremic syndrome (aHUS). Mutations in the genes of complement regulatory proteins play an important role not only in the recurrent aHUS after kidney transplantation (KT), but also in some cases of *de novo* TMA.

To treat *de novo* TMA its causes should be eliminated. Plasma exchange and intravenous immunoglobulin are also used. In some cases of *de novo* TMA with uncontrollable activation of the complement system, resistant to standard therapy, it is advisable to use complement-blocking therapy. In all patients with recurrent aHUS after KT the first-line therapy is eculizumab. If a patient is diagnosed with aHUS and identified as high risk of relapse after KT through genetic testing and assessing of clinical features, prevention of disease recurrence with "endothelial protection regimen" and eculizumab is necessary. In general, the problem of TMA after KT requires further studies with the development of reliable predictors of its development and new approaches to prevention and treatment.

**Key words:** kidney transplantation, thrombotic microangiopathy, CNI-toxicity, antibody-mediated rejection, complement activation, atypical HUS, plasma exchange, eculizumab

### Введение

Тромботическая микроангиопатия (ТМА) после трансплантации почки (ТП) является серьезным осложнением, снижающим выживаемость реципиентов и трансплантатов [1, 2]. Крупнейшее исследование эпидемиологии и исходов посттрансплантационной ТМА, включавшее 15870 реципиентов ренального трансплантата из базы данных USRDS, показало, что общая частота ТМА составила 5,6 эпизода на 1000 пациентов в год. Выживаемость трансплантатов в данном исследовании не анализировалась, а летальность пациентов была крайне высокой и достигала 50% в течение трех лет после установления диагноза ТМА [3]. В достаточно крупном одноцентровом исследовании (1549 реципиентов ренального трансплантата) частота *de novo* ТМА составила 1,1%, достоверных различий в выживаемости пациентов с и без ТМА не выявлено, но 4-летняя выживаемость трансплантатов оказалась значимо хуже в группе ТМА – 43,0% по сравнению 85,6% у пациентов без этого осложнения,  $p=0,001$  [4].

Следует отметить, что ТМА – собирательное понятие, клинико-морфологический синдром, и причины его развития, особенности патогенеза и клинической манифестации, время возникновения и подходы к лечению могут существенно различаться как у пациентов с нативными почками, так и у больных, перенесших ТП [1, 5]. Объединяющим моментом практически для всех видов ТМА после

ТП является участие в патогенезе чрезмерной активации системы комплемента, хотя степень этого участия может быть разной.

Биопсия ренального трансплантата подтверждает наличие ТМА, но морфологические отличия при разных причинах ТМА трансплантированной почки отсутствуют или выражены минимально. При острой ТМА трансплантата любого происхождения в биоптате будет наблюдаться повреждение гломерулярных капилляров, артериол, артерий среднего и малого калибров в виде отека эндотелиальных клеток, расширения субэндотелиального пространства с резким сужением просвета сосудов, в ряде случаев – с наличием тромбов. При хронической ТМА наблюдается удвоение или даже формирование многослойности базальных мембран с расширением матрикса и клеточной пролиферацией, что ведет к появлению характерной картины "луковичной шелухи". По причине универсальности описанных изменений морфолог может оказать некоторую помощь клиницисту в установлении этиологии ТМА только в тех случаях, когда в биоптате имеются признаки еще какой-либо патологии, способной служить триггером или этиологическим фактором ТМА – например, нефротоксичности ингибиторов кальцинейрина (ИК), гуморального отторжения, вирусного поражения трансплантированной почки и др. Но и в этих случаях характер исходной предрасположенности пациента к ТМА (генетический или приобретенный) остается неясным, если до ТП не проводилось гене-

тическое исследование с целью выявления мутаций, ответственных за нарушение регуляции активности альтернативного пути комплемента. Электронная микроскопия полезна в выявлении ТМА, ассоциированной с антитело-опосредованным отторжением [6].

### Классификация тромботической микроангиопатии после трансплантации почки

Случаи ТМА после трансплантации подразделяются на две большие группы: 1) *de novo* ТМА – ТМА, которая впервые развивается после ТП у пациентов, не имеющих в пре-трансплантационном анамнезе признаков данного синдрома; 2) возвратная ТМА трансплантата, развивающаяся у больных, собственные почки которых утратили функцию из-за ТМА, например, при атипичном гемолитико-уремическом синдроме (аГУС) [5]. К сожалению, у немалой доли больных, достигающих пятой стадии хронической болезни почек (ХБП), не выполняется биопсия нативных почек, более того, часть пациентов впервые обращается за медицинской помощью уже с тяжелой уремией, и по этой причине этиология терминальной хронической почечной недостаточности (ХПН) у них остается неясной. В отсутствие биопсии пациенты с ТМА собственных почек, в том числе достигшие терминальной ХПН, могут иметь диагноз "Гипертонический нефросклероз" или "Хронический гломерулонефрит" [2]. В данной ситуации очень сложно различить возвратную и *de novo* ТМА, а дифференциальная диагностика крайне важна, поскольку принципы лечения и прогноз для разных форм ТМА не одинаковы [7, 8]. Особенно актуально разграничение возвратной и *de novo* ТМА с учетом внедрения в трансплантологическую практику экулизумаба – препарата анти-С5 моноклональных антител, высокоэффективного в профилактике и лечении аГУС [9-12].

Считается, что в пользу возвратной ТМА обычно свидетельствует наличие анамнеза аГУС/ТМА, внезапность начала, системность поражения, тяжесть общего состояния пациента, выраженность гематологических симптомов и отсутствие явных триггеров ТМА [13]. Кроме того, при возврате ТМА, в отличие от *de novo* микроангиопатии, прогноз для восстановления функции почечного трансплантата хуже. Однако клиническая практика показывает, что перечисленные различия относительно, и при впервые возникшей после трансплантации ТМА также может наблюдаться тяжелое ее течение с системным поражением и утратой функции трансплантата [14].

По-видимому, после ТП чаще встречается *de novo* ТМА. По оценкам одних авторов, частота *de novo* ТМА составляет около 1,5%, но другие исследователи сообщают о более высокой частоте данного осложнения – от 3 до 14% [15-17]. В уже упомяну-

том выше исследовании Reynolds J.C. et al. сообщается о выявлении в базе данных USRDS за период 1998-2000 гг. только 12 случаев возвратной ТМА по сравнению со 112 пациентами с *de novo* ТМА, хотя риск посттрансплантационной ТМА (возвратной) в 36,5 раз выше у пациентов с аГУС, чем у больных с другими причинами терминальной ХПН [3]. Очевидно, частота *de novo* ТМА недооценивается, при этом доля потерянных трансплантатов в течение двух лет после установки диагноза достигает 40% [17, 18].

### *De novo* ТМА у реципиентов рениального трансплантата

ТМА после ТП может развиваться в любые сроки после операции, но наиболее часто встречается в первые 3-6 мес. после операции [7, 17, 19]. По всей видимости, развитие ТМА преимущественно в первые полгода после ТП объясняется максимальной интенсивностью иммуносупрессивной терапии в этот период, в том числе – наиболее высокими целевыми концентрациями ИК в крови.

После ТП возникает целый ряд триггерных факторов, которые способствуют развитию ТМА у пациентов с приобретенными или врожденными нарушениями регуляции активности альтернативного пути комплемента, но "сила" данных факторов и "интенсивность предрасположенности" могут варьировать от умеренных до чрезвычайно выраженных [20]. К числу причин появления *de novo* ТМА после трансплантации относятся:

- антитело-опосредованное (гуморальное) отторжение;
- иммуносупрессивные препараты определенных классов: ИК и mTOR-ингибиторы, по отдельности или при сочетанном применении;
- другие лекарственные препараты, например, анти-VEGF терапия, клопидогрел и др.;
- вирусные инфекции, вызванные CMV, BKV, парвовирусом B19, HCV и др.;
- генетические аномалии регуляции каскада комплемента;
- трансформация С3-гломерулопатии, приведшей к терминальной ХПН, в посттрансплантационный аГУС;
- ошибочное отсутствие диагноза ТМА собственных почек [1, 2, 21];
- наличие антифосфолипидных антител у реципиента [22];
- онкологические осложнения после ТП, особенно с обширным метастазированием [23].

Токсичность ИК и гуморальное отторжение служат наиболее частыми причинами *de novo* ТМА, однако не следует недооценивать роль генетической предрасположенности. Термин "*de novo* аГУС после ТП" используется в случае впервые развившейся после трансплантации ТМА у пациентов с другими

причинами поражения нативных почек (например, аномалиями развития мочевыделительной системы), но с обнаруженными в процессе обследования в связи с ТМА мутациями генов-регуляторов комплемента [7].

Взаимосвязь применения ингибиторов ИК и развития ТМА обнаружена давно. Считается, что в возникновении индуцированной ИК ТМА участвуют несколько патогенетических механизмов, а именно: вызванное циклоспорином и такролимусом повышение агрегации тромбоцитов, а также возрастание прокоагулянтного и фибринолитического потенциала на фоне повреждения эндотелия при ишемически-реперфузионном синдроме, гуморальном отторжении; продукция эндотелием микрочастиц, вызывающих активацию комплемента по альтернативному пути; вазоконстрикция артериол из-за нарушения баланса между сосудорасширяющими (простациклин и простагландин E<sub>2</sub>) и сосудосуживающими (эндотелин и тромбоксан A<sub>2</sub>) белками [24-27]. С другой стороны, имеются данные, свидетельствующие о том, что в развитии ИК-ассоциированной ТМА играют роль еще какие-то, возможно пока неизвестные, факторы. Например, подавляющее большинство пациентов после ТП получает ИК, а *de novo* ТМА возникает лишь у незначительной доли реципиентов, а отмена ИК далеко не всегда способствует разрешению микроангиопатии и восстановлению функции трансплантата [18, 28].

Развитие посттрансплантационной ТМА может быть связано и с применением mTOR-ингибиторов (сиролимуса и эверолимуса), хотя роль этой группы препаратов в патогенезе ТМА не однозначна. С одной стороны, эти иммуносупрессанты использовались в недавнем прошлом в качестве "терапии спасения" при уже развившейся ТМА с целью снижения экспозиции ИК [29, 30], с другой – использование mTOR-ингибиторов может нарушать восстановление поврежденного эндотелия за счет антипролиферативного и прокоагулянтного эффектов [31-33]. Ингибирование mTOR не только останавливает клеточный цикл и блокирует пролиферацию, но и приводит к снижению экспрессии в почечной ткани сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и гибели эндотелиальных клеток-предшественников. Эти антиангиогенные эффекты, вероятно, вносят свой вклад в развитие ТМА [34, 35]. Недавно была высказана и отчасти подтверждена интересная гипотеза о взаимодействии VEGF и фактора H (CFH) – основного регулятора альтернативного пути активации комплемента. Keir L.S. et al. показали, что ингибирование VEGF лекарственными препаратами (достаточно широко применяющимися в онкологии и офтальмологии) уменьшает локальный синтез CFH и других регуляторов комплемента в сетчатке глаза и почечной ткани посредством подавления сигнального пути VEGFR2/PKC- $\alpha$ /CREB [36]. В эксперименте по-

доциты пациентов с aГУС и клетки пигментного эпителия сетчатки при возрастной макулярной дегенерации, несущие генетические варианты CFH, ассоциированные с вышеуказанными заболеваниями, под действием анти-VEGF препаратов демонстрировали более выраженную депозицию компонентов комплемента в сравнении с группой контроля [36]. Предполагается, что VEGF защищает от повреждения сетчатку и почки человека не только за счет сосудистого трофического действия, но и путем регуляции локального действия белков-регуляторов комплемента, прежде всего, фактора H. Результаты фундаментальных исследований повлияли и на клиническую практику: в настоящее время наличие диагноза aГУС считается противопоказанием к применению эверолимуса после ТП [37]. По-видимому, при наличии морфологически доказанной ТМА собственных почек неизвестной этиологии использования mTOR-ингибиторов после трансплантации тоже следует избегать, хотя однозначных доказательств такой тактики пока не получено.

Связь антитело-опосредованного отторжения ренального трансплантата и *de novo* ТМА понятна, поскольку эндотелиальные клетки являются хорошо известной мишенью аллоиммунного ответа организма [3]. Один из маркеров гуморального отторжения – свечение (или окрашивание при использовании иммунопероксидазного метода) компонента комплемента c4d в перитубулярных капиллярах трансплантата, обнаруживается у 16,2 % пациентов с ТМА, и, наоборот, при выраженной c4d-позитивности перитубулярных капилляров частота развития *de novo* ТМА достигает 55% [3, 18, 38]. Подчеркнем, что сочетание c4d-позитивности и признаки ТМА достоверно чаще встречается в случае выполнения биопсии в раннем послеоперационном периоде (первые 3 мес после ТП) по сравнению с поздними сроками [38]. Антитело-опосредованное отторжение само по себе связано с высоким риском потери трансплантированной почки, но выявление одновременно гуморального отторжения и ТМА делает прогноз для трансплантата еще более пессимистичным.

Вирусные инфекции также могут служить триггерами *de novo* ТМА после ТП, хотя подобные случаи встречаются и не часто. Описаны единичные клинические наблюдения посттрансплантационной ТМА, ассоциированной с активностью вируса гепатита С, ВК-вируса, парвовируса В19 [39-43]. Но наибольшую роль среди вирусных инфекций, способствующих развитию ТМА, играет, по-видимому, цитомегаловирусная (ЦМВ)-инфекция. Данное инфекционное осложнение оказывает значимое влияние на выживаемость реципиентов и почечных трансплантатов за счет прямых и непрямых эффектов, именно поэтому профилактика ЦМВ-инфекции после ТП в группах высокого риска стала обязательной [44-46]. ТМА, ассоциированная с ЦМВ, развивается обычно

в первые недели и месяцы после ТП, хотя отмечены и случаи возникновения ЦМВ-зависимой ТМА в очень поздние сроки после операции – максимально через 25 лет [14, 19]. Описано небольшое число наблюдений *de novo* ТМА ренального трансплантата, ассоциированной с ЦМВ. Интересно, что рецидив ТМА у пациентов с диагностированным ранее аГУС также может провоцироваться ЦМВ-инфекцией [48]. В большинстве случаев отмечалась четкая временная связь развития ТМА и активной репликации вируса либо в виде первичной ЦМВ-болезни, либо в виде реактивации ЦМВ-инфекции, при этом разрешение ТМА наступало после противовирусной терапии (часто в сочетании с плазматерапией) при исчезновении ДНК ЦМВ из крови [14, 19, 47, 49]. В некоторых случаях может быть эффективной только противовирусная терапия, но иногда ее бывает недостаточно: описано успешное лечение посттрансплантационной рецидивирующей ТМА, связанной с ЦМВ-инфекцией, валганцикловиром в сочетании с экулизумабом у пациента с диабетической нефропатией нативных почек [50].

К редким причинам развития ТМА трансплантата можно отнести тяжелое ишемически-реперфузионное повреждение; острый посттрансплантационный дефицит металлопротеазы ADAMTS13, обычно характерный для тромботической тромбоцитопенической пурпуры; развитие *de novo* ТМА у пациентов с С3-гломерулопатией собственных почек, также связанной с активацией комплемента, но не на клеточной мембране, а в "жидкой фазе" (в циркуляции) [51-53].

ТП у пациентов с антифосфолипидным синдромом сопряжена с высоким риском ранней потери трансплантата из-за венозного или артериального тромбоза сосудистого анастомоза или ТМА [54]. Имеются описания развития *de novo* ТМА после ТП у больных с антифосфолипидными антителами, причем ТМА в этой ситуации нередко обладает резистентностью к лечению антикоагулянтами и плазмообменом (ПО) [55, 56].

Не следует забывать о том, что активация комплемента может участвовать в патогенезе и возвратной, и *de novo* ТМА после ТП, что подтверждается не только обнаружением мутаций генов, регулирующих активность системы комплемента у таких реципиентов, но и эффективностью комплемент-блокирующей терапии [7, 59, 60]. В часто цитируемой работе Le Quintrec M. et al. сообщается о выявлении мутаций генов *CFH* или *CFI* или обоих регуляторов системы комплемента у 29% пациентов с *de novo* ТМА [61].

Посттрансплантационная ТМА может поражать только трансплантат, при этом системные проявления поражения микроциркуляторного русла не наблюдаются, включая большинство признаков микроангиопатической гемолитической анемии. Как мы уже указывали выше, в данной ситуации только

биопсия ренального трансплантата позволяет поставить правильный диагноз. Некоторые авторы настоятельно рекомендуют обращать особое внимание даже на умеренное повышение ЛДГ в посттрансплантационном периоде и быстро принимать решение о биопсии пересаженной почки, если рост ЛДГ сочетается с дисфункцией трансплантата [62].

Прогноз *de novo* ТМА для реципиента и аллотрансплантата можно считать в целом неблагоприятным: около половины больных утрачивают трансплантат в первые два года после установления диагноза ТМА [16, 18]. Важным является вопрос, различаются ли исходы системной и локализованной в трансплантате ТМА. Schwimmer J. et al. выяснили, что краткосрочные исходы, безусловно, лучше в группе локализованной ТМА: пациенты с системной ТМА чаще требовали диализной терапии (54% по сравнению с 0%;  $p=0,01$ ) и чаще теряли трансплантат (38% против 0%;  $P<0,05$ ) [16]. При локализованной ТМА нередко наблюдался ответ на редукцию дозы ИК или на их конверсию, и пациенты обычно не требовали рутинного проведения ПО. К сожалению, отдаленные результаты одинаково плохие при обеих формах посттрансплантационной ТМА – и системной, и локальной [2, 4, 16].

### Возвратная ТМА у реципиентов ренального трансплантата

Риск рецидива ТМА в ренальном трансплантате зависит от этиологии ТМА собственных почек, приведшей к развитию терминальной ХПН. Причиной возвратной ТМА могут быть следующие заболевания [2, 55]:

- аГУС;
- тромботическая тромбоцитопеническая пурпура;
- системная склеродермия;
- системная красная волчанка;
- антифосфолипидный синдром, первичный или вторичный.

Наиболее частой причиной возвратной ТМА (хотя и не самой частой – ТМА трансплантата в целом) является аГУС – редкое заболевание, связанное с неконтролируемой активацией системы комплемента по альтернативному пути на клеточной поверхности. Риск рецидива аГУС после ТП зависит от индивидуальных особенностей каждого пациента, включая характер генетических вариантов регуляторов комплемента или уровень антител к фактору Н (при антительном аГУС), наличие рецидивов ТМА в анамнезе, спорадический или семейный характер заболевания [63-65]. Циркулирующие факторы регуляции активности комплемента факторы Н и I синтезируются преимущественно в печени, и у пациентов с мутациями соответствующих генов *CFH* и *CFI*, после ТП продолжается выработка аномальных белков-регуляторов. По этой причине частота рецидивов аГУС после ТП у таких

Таблица 1 | Table 1

**Риск рецидива атипичного гемолитико-уремического синдрома после трансплантации почки в зависимости от генетической аномалии**

Risk of recurrence of the atypical hemolytic uremic syndrome after kidney transplantation according to the genetic abnormality

Ген, подвергшийся мутации	Локализация фактора	Функциональное воздействие на кодируемый белок	Частота мутации при аГУС, %	Частота возврата после ТП, %
<i>CFH</i>	Плазма	Потеря функции	20-30	75-90
<i>CFI</i>	Плазма	Потеря функции	2-12	45-80
<i>CFB</i>	Плазма	Усиление функции	1-2	100
<i>C3</i>	Плазма	Усиление функции	5-10	40-70
<i>MCP</i>	Мембрана	Потеря функции	10-15	15-20
<i>THBD</i>	Мембрана	Потеря функции	5	Описан 1 случай
Гомозиготная делеция <i>CFHR1</i> (3%-8%)	Циркуляция	Не определено	14-23 (> 90% у пациентов с антителами к фактору H)	Нет данных

Адаптировано по Salvadori et al. [77].

больных достигает 70-90% [63, 66, 67]. Напротив, белок MCP, который является трансмембранным комплементарным регуляторным белком, синтезируется локально в клетках эндотелия почек. После трансплантации донорского органа эндотелиальные клетки ренального трансплантата способны продуцировать нормальный MCP, и, следовательно, вероятность рецидива ТМА у пациентов с аГУС и мутациями гена MCP зависит от того, есть ли какие-то дополнительные регуляторные дефекты активности комплемента [63, 67, 68]. Например, в исследовании Bresin et al. 22,6% пациентов с генетическими вариантами MCP имели мутации и в других генах комплемента, в то время как у больных с мутациями *CFH*, *CFB* или *C3* обнаружили дополнительные мутации только в 8-10% случаев [68].

В отличие от пациентов со STEC-ГУС (ранее именовавшимся типичным ГУС), у больных с аГУС исторические результаты ТП были неудовлетворительными: ТМА рецидивировала в аллотрансплантате в 60% случаев; при отсутствии специального лечения возврат аГУС приводил к потере трансплантата у 90% реципиентов, причем у 80% это происходило в течение первых 12 мес. после ТП [69]. По данным французского регистра, 5-летняя выживаемость почечных трансплантатов у взрослых пациентов с аГУС составила всего 51%, т.е. была слишком низкой для современной клинической трансплантологии [29]. При этом проведение плазматерапии не увеличивало выживаемость трансплантатов. Попытки предотвратить рецидивы ТМА и улучшить результаты лечения пациентов с аГУС, вызванным мутациями генов *CFH*, *CFI*, *CFB* (кодируемые данными генами белки-регуляторы синтезируются печенью), и терминальной ХПН включали и комбинированную трансплантацию почки и печени. Однако первые подобного рода операции, выполненные без специальной подготовки (плазматерапии и/или применения комплемент-блокирующих препаратов), сопровождались высокой ле-

тальностью. Основной причиной гибели пациентов было необратимое комплемент-опосредованное поражение трансплантированной печени, которая не успевала синтезировать достаточное количество нормальных регуляторов в организме, изначально незащищенном от неконтролируемой активации комплемента, и подвергнувшись действию мощных триггеров в виде самих перитрансплантационных факторов [70-72]. В последующем при комбинированной трансплантации печени и почки при аГУС начали использовать антиагреганты, антикоагулянты, ПО и/или экулизумаб, что привело к существенному улучшению результатов [73-75]. Но все же такие операции отошли на второй план после введения в клиническую практику профилактического использования экулизумаба после ТП у пациентов с аГУС, хотя и рассматриваются как вариант лечения у пациентов с субоптимальным ответом на комплемент-блокирующую терапию [76].

Риск развития возвратной ТМА при аГУС зависит, как мы уже отмечали, от характера генетической предрасположенности (Табл. 1).

Как видно из таблицы, наиболее неблагоприятны в плане рецидива аГУС после ТП мутации *CFH*, *CFI*, *CFB*, *C3*.

До недавнего времени считалось, что пациенты с аГУС имеют мутации генов, связанных исключительно с активацией комплемента по альтернативному пути. Однако было показано, что у больных с клинической картиной аГУС иногда обнаруживается мутация гена диацилглицеролкиназы  $\epsilon$  (DGK $\epsilon$ ), ответственная также за развитие нефропатии с нефротическим синдромом в раннем детском возрасте, при этом больные с данной мутацией не имеют признаков чрезмерной активации системы комплемента. Предполагается, что белок DGK $\epsilon$  играет ключевую роль в регуляции активности эндотелиальных клеток и предотвращении тромбоза сосудов почек, и поэтому мутация гена, кодирующего DGK $\epsilon$ , была внесена в список причин развития аГУС [78-80].

Значение данной мутации для развития рецидива aГУС после ТП пока недостаточно изучено, хотя Azukaitis K. et al. описали у пяти пациентов успешную ТП без возврата aГУС в посттрансплантационном периоде [79].

Триггеры рецидива aГУС в посттрансплантационном периоде во многом совпадают с причинами *de novo* ТМА после ТП – к ним можно отнести иммуносупрессивные препараты, анти-НЛА антитела, вирусные инфекции, тяжелое ишемически-реперфузионное повреждение ренального трансплантата [18, 81]. Каждый из этих факторов может действовать самостоятельно или в комплексе с другими, и, по-видимому, сочетанное воздействие активирующих комплемент состояний повышает риск возвратного aГУС. Описаны рецидивы aГУС в ренальном трансплантате, триггерами которых были беременность и роды, при этом профилактическое использование комплемент-блокирующей терапии в период гестации позволяло предотвратить возвратную ТМА [82, 83].

Поскольку риск возврата aГУС после ТП в значительной степени зависит от характера мутаций, генетическое тестирование на aГУС в период подготовки к операции абсолютным большинством специалистов признано обязательным. Диагностический алгоритм должен включать как минимум исследование генов *CFH*, *CFL*, *C3*, *CFB*, *THBD*, *CFHR1*, *CFHR5* и *DGKE*, гаплотипов *CFH-H3* и *MCP ggaac*, а также повторное определение титров антител к фактору Н при антительном aГУС [67, 84-87]. Возможными перспективными направлениями в этой области могут быть исследования вариаций числа копий (CNV — Copy number variation), гибридных генов и сложных геномных перестроек в области *CFH/CFHR5* [88-90].

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП), основным патогенетическим механизмом которой является дефицит металлопротеазы ADAMTS 13, – вторая важная причина возвратной ТМА ренального трансплантата. О риске рецидива ТМА после ТП при этом заболевании известно очень мало, но возвратная ТМА возможна, поскольку основная причина развития ТТП сохраняется и после трансплантации, особенно при врожденной ТТП [91, 92]. Волчаночный нефрит с антифосфолипидными антителами или без них ассоциирован с развитием ТМА у 5-10% больных с функционирующими нативными почками, при этом описана и возвратная ТМА ренального трансплантата в этой группе пациентов [55, 56, 93].

#### Лечение *de novo* ТМА после трансплантации почки

Из-за большого разнообразия причин *de novo* ТМА после ТП в каждом конкретном случае терапия должна подбираться индивидуально, в зависи-

мости от клинической ситуации. Безусловно, следует попытаться устранить этиологический фактор ТМА. В мировой литературе рассматривается также еще несколько возможных направлений лечения:

- коррекция поддерживающей иммуносупрессии,
- ПО в сочетании с введением внутривенного иммуноглобулина,
- назначение белатацепта – иммуносупрессанта, блокирующего костимулирующий сигнал активации Т-лимфоцитов (препарат не зарегистрирован в нашей стране),
- использование антикоагулянтов,
- применение комплемент-блокирующей терапии.

Снижение экспозиции ИК представляется логичным подходом, если препарат данной группы служит причиной посттрансплантационной ТМА, и действительно, имеются описания хорошего клинического ответа при переходе с одного ИК на другой или замене его на mTOR-ингибитор [17, 30, 94-96]. С другой стороны, такой подход эффективен не всегда: как мы уже отмечали выше, Satoskar A.A. et al. не обнаружили разницы в исходах ТМА ренального трансплантата у пациентов, которым продолжалась терапия ИК в прежних дозах или было выполнено снижение дозы (вплоть до отмены) этих иммуносупрессантов [18]. Следует отметить, что положительный эффект белатацепта при ТМА ренального трансплантата, описанный в единичных случаях и небольших сериях наблюдений, связан в основном с отменой главного "виновника" *de novo* ТМА – препарата из группы ИК [97-99].

Первые попытки применения ПО и внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ) при *de novo* ТМА трансплантата были экстраполяцией на новую клиническую ситуацию положительных результатов использования данного вида терапии у пациентов с ТТП и aГУС (до того, как ПО в лечении aГУС в значительной мере начал вытесняться экулизумабом) [100, 101]. Постепенно начал накапливаться практический опыт: в 2003 г. группа авторов из Детройта сообщила о результатах лечения ТМА ренального трансплантата с использованием временной отмены ИК в сочетании с ПО, и в данной серии наблюдений восстановление функции трансплантата наблюдалось в 80% случаев, а 20% трансплантатов все же были потеряны [19]. С учетом возможной активации комплемента при системной ТМА после ТП можно предположить, что эффективность ПО обусловлена удалением не только протромботических субстанций, но и мутантных факторов, регулирующих активность комплемента, а также введением с донорской плазмой нормально функционирующих белков-регуляторов [61]. Дополнительную пользу от ПО/ВВИГ можно получить при ТМА, ассоциированной с гуморальным отторжением, поскольку при этих видах лечения удаляются и связываются в циркуляции анти-НЛА антитела [102].

Если *de novo* (или возвратная) ТМА развивается у пациентов с антифосфолипидными антителами или на фоне других состояний, сопровождающихся гиперкоагуляцией, то необходимо использование прямых антикоагулянтов, преимущественно нефракционированного или низкомолекулярного гепарина [103].

Поскольку большая часть пациентов с посттрансплантационной ТМА демонстрирует признаки гиперактивации системы комплемента, с целью купирования данного осложнения патогенетически может быть оправдано применение комплемент-блокирующей терапии, по крайней мере, у тех пациентов, которые не отвечают на устранение причины *de novo* ТМА (антикризовое лечение, снижение экспозиции ИК, противовирусная терапия и т.д.) и ПО/ВВИГ [2, 63]. Эффективность экулизумаба (препарата моноклональных антител против C5-компонента комплемента) была продемонстрирована в описаниях отдельных клинических наблюдений и серий случаев резистентной к обычному лечению *de novo* ТМА, в том числе – после комбинированной трансплантации почки и поджелудочной железы, а также при ТМА, связанной с антитело-опосредованным отторжением ренального трансплантата [59, 60, 104-110]. С учетом высокой стоимости экулизумаба данный препарат не может быть использован у всех пациентов с *de novo* ТМА после ТП, однако определенная часть этих больных в нем, безусловно, нуждается. Как указывают в своей программной статье Abbas F. et al., назначение экулизумаба предпочтительно показано при ТМА на фоне гуморального отторжения, а также плазморезистентным и плазмозависимым реципиентам [1]. Безусловно, необходим поиск новых надежных биомаркеров неконтролируемой активации комплемента у пациентов с *de novo* ТМА после трансплантации, которые позволили бы четко выделить группу пациентов, нуждающихся в комплемент-блокирующей терапии.

### Профилактика и лечение рецидива аГУС после трансплантации почки

Следует сразу уточнить, что все рекомендации по профилактике рецидива аГУС после ТП и его лечению основываются в большей степени на описаниях клинических случаев и мнении экспертов, а не на данных рандомизированных контролируемых исследований, что вообще характерно для орфанных заболеваний.

Поскольку активация комплемента запускается любым повреждением эндотелия (связанным с тяжелым ишемически-реперфузионным повреждением, высокими дозами ИК, вирусными инфекциями и т.д.), при ТП у пациентов с аГУС необходимо применять "режим защиты эндотелия". Меры по предупреждению эндотелиального повреждения начинаются еще на этапе нахождения пациента в листе

ожидания ТП и подбора пары "донор-реципиент" и продолжают во время и после трансплантации. Рекомендуется придерживаться следующих принципов [111]:

- проводить необходимую вакцинацию до включения в "лист ожидания",
- не выполнять АВО-несовместимые трансплантации и избегать трансплантации при наличии донор-специфических анти-HLA антител,
- использовать индукцию иммуносупрессии для снижения риска отторжения,
- избегать токсических уровней ИК; избегать использования ингибиторов mTOR,
- применять статины для дополнительной защиты эндотелия,
- избегать высокого уровня АД,
- проводить профилактику ЦМВ-инфекции в группах риска.

Однако даже при соблюдении всех этих принципов невозможно полностью предотвратить посттрансплантационные осложнения, большинство из которых являются комплемент-активирующими состояниями. Именно поэтому, как уже отмечалось выше, эффективная профилактика рецидива ТМА у пациентов с аГУС, перенесших ТП, стала возможна при появлении препарата, блокирующего активацию системы комплемента и предотвращающего образование мембраноатакующего комплекса C5b-9. Применение экулизумаба с целью предотвращения и лечения возвратного аГУС существенно улучшило исходы ТП. Совсем недавно появился систематический обзор и мета-анализ исходов ТП у пациентов с аГУС, получавших экулизумаб для профилактики или лечения возвратной комплемент-опосредованной ТМА [112]. В анализ были включены 18 статей (13 когортных исследований и 5 серий случаев), содержащих информацию о 380 взрослых реципиентах ренального трансплантата, страдающих аГУС, со средними сроками наблюдения после операции от 4 до 72 мес. В этой работе частота рецидивов ТМА и доля потерянных из-за ТМА трансплантатов у пациентов, получавших экулизумаб профилактически, были достаточно невелики и составили соответственно 6,3% и 5,5%. Это чрезвычайно актуально, потому что традиционно применявшаяся длительная профилактическая плазмотерапия не только сопровождалась нежелательными явлениями, но и не обладала достаточной эффективностью, допуская в ряде случаев развитие явного или субклинического рецидива аГУС [20, 113]. При антительном аГУС в качестве профилактики рецидива может быть полезным применение ритуксимаба – отдельно или в сочетании с ПО [114, 115].

Стратегия профилактики возвратной ТМА основана на оценке индивидуального риска рецидива аГУС в посттрансплантационном периоде с учетом генетических и клинических особенностей каждого пациента. Группа российских экспертов предложила

Таблица 2 | Table 2

**Группы риска рецидива атипичного гемолитико-уремического синдрома и тактика терапии экулизумабом после трансплантации почки**

**Risk groups for the recurrence of atypical hemolytic uremic syndrome and tactics of eculizumab therapy after kidney transplantation**

Риск развития рецидива	Фактор риска	Длительность терапии экулизумабом
Высокий	Мутации <i>CFH</i> , <i>CFB</i> , <i>C3</i> , <i>CFH/CFHR1-5</i> , рецидивы аГУС в анамнезе, семейная форма аГУС	Введение экулизумаба в течение всего срока функционирования трансплантата
Средний	Изолированные мутации <i>CFI</i> , мутации с неизученными эффектами, неидентифицированные мутации, персистирующие низкие титры антиFH-антител	Через 12 мес. после ТП может быть предпринята контролируемая попытка отмены в отсутствие даже субклинических рецидивов
Низкий	Изолированные мутации <i>MCP</i> , нулевые титры анти FH-антител в течение длительного времени	После ТП этим пациентам можно не проводить специальной профилактики экулизумабом

Адаптировано по Каабак М.М. с соавт. [116].

следующую градацию групп риска (в целом совпадающую с рекомендациями KDIGO) и тактику профилактического применения экулизумаба (Табл. 2) [65, 116]:

Как видно из таблицы, ТП без сопутствующей профилактики безопасна в отношении риска рецидива только при изолированной мутации *MCP* или нулевых титрах антител к фактору Н (если ранее был доказан антительный характер аГУС). Следует обратить внимание, что пациенты, у которых не выявлены мутации регуляторов комплемента или обнаружены мутации с неизученным влиянием на функцию белка, должны быть отнесены к группе среднего риска, требующей проведения хотя бы временной профилактики рецидива [65, 116].

Продолжительность комплемент-блокирующей терапии после ТП и возможность ее прекращения – это наиболее сложный вопрос. Если говорить о пациентах аГУС в целом, то результаты крупного многоцентрового наблюдательного исследования, в которое вошли 93 получавших экулизумаб пациента, показали, что при длительном наблюдении 55% больных продолжали получать препарат, а у 45% его отменили. Однако у половины прекративших комплемент-блокирующую терапию лечение пришлось инициировать вновь из-за развития повторных эпизодов ТМА [10]. Частота манифестации ТМА на фоне прекращения введения экулизумаба была выше у пациентов с диагнозом аГУС, установленным ранее достижения 18-летнего возраста, с выявленными генетическими/аутоиммунными аномалиями системы комплемента, повторными эпизодами ТМА до начала специфического лечения [10]. Предсказать развитие событий после ТП и, соответственно, оценить возможность прекращения лечения сложнее из-за дополнительных триггеров, появляющихся в посттрансплантационном периоде. В уже упомянутом заключительном документе согласительной конференции экспертов KDIGO дана достаточно общая формулировка: "Пациенты с аГУС после ТП, особенно потерявшие первый трансплантат, не являются хорошими кандидатами на отмену экулизумаба" [65]. Таким образом,

окончательное решение – отменять таргетное лечение или продолжать – остается в настоящее время за клиницистом, который во время проведения комплемент-блокирующей терапии и особенно после ее отмены должен проводить тщательный мониторинг клинико-лабораторных показателей пациента с целью не пропустить возможное начало рецидива ТМА и избежать развития тяжелых осложнений. При развитии минимальной дисфункции трансплантата показана немедленная биопсия, даже в отсутствие явных признаков микроангиопатического гемолиза, поскольку, как уже было сказано, не исключается развитие ТМА, локализованной только в трансплантате [62].

Во время лечения экулизумабом в некоторых обстоятельствах (например, при инфекционных осложнениях, хирургических операциях) применяемая доза может оказаться недостаточной для эффективной блокады комплемента. В этих случаях, а также при попытках увеличить интервалы между введениями или снизить дозу препарата, рекомендовано дополнительное обследование: оценка СН50 (общей гемолитической активности комплемента) – целевой уровень менее 10%, АН50 (гемолитической активности альтернативного пути) – целевой уровень менее 10%, исследование концентрации экулизумаба в крови – целевое значение более 100 мкг/мл [65]. Но в определенных клинических ситуациях, например, при лечении пациентов с гуморальным отторжением или рецидивом аГУС описаны уровни экулизумаба в крови выше 500 мкг/мл, а более низкие значения (<500 мкг/мл) считались основной причиной недостаточной эффективности терапии [117-119]. Таким образом, в вопросах фармакокинетического мониторинга при лечении экулизумабом (его необходимости, целевых концентраций препарата) полной ясности пока нет, как и в понимании того, нужна ли всем пациентам с аГУС полная блокада комплемента для предотвращения рецидива [120, 121].

При возникновении рецидива аГУС после ТП и развитии *de novo* аГУС (ТМА с мутациями генов комплемента, впервые выявленными после трансплантации) показана достаточно высокая эффек-

тивность экулизумаба, особенно при раннем начале терапии [60, 108, 113]. Ренальный трансплантат, по-видимому, еще менее устойчив к комплемент-опосредованному повреждению, чем собственные почки, поэтому откладывание начала таргетной терапии даже на незначительный срок может привести к неполному восстановлению или потере функции трансплантированного органа [113, 122, 123]. Профилактическое применение экулизумаба в группах риска рецидива аГУС более эффективно, чем лечение развившегося рецидива: если частота потерь трансплантата из-за ТМА в группе профилактического применения экулизумаба составила 5,5%, то у реципиентов, получавших препарат по поводу возвратного аГУС, этот показатель достиг 22,5% [112].

Проблему лечения *de novo* и возвратной ТМА после ТП нельзя пока считать решенной. Исследования в этой области идут по нескольким основным направлениям: синтез высокоочищенных продуктов "виновных" генов, разработка новых ингибиторов C5 и создание ингибиторов C3-конвертазы, но пока очень небольшое число препаратов достигло третьей фазы клинических исследований [124-126].

### Заключение

ТМА трансплантированной почки – клинико-морфологический феномен, имеющий многообразные причины, и развивающийся *de novo* или как возвратная патология. В обеих ситуациях ТМА оказывает выраженное негативное влияние на выживаемость реципиентов и ренальных трансплантатов, особенно при несвоевременной диагностике. Наиболее частыми причинами ТМА, впервые развивающейся после ТП, являются токсичность ИК и анти-тело-опосредованное отторжение трансплантата, а возвратной ТМА – рецидив аГУС. Мутации генов, ответственных за синтез белков-регуляторов комплемента, играют важную роль не только при рецидиве аГУС после ТП, но и в части случаев *de novo* ТМА.

Для лечения *de novo* ТМА применяется устранение причины ее развития (снижение экспозиции ИК, лечение вирусной инфекции, отторжения и т.д.), проведение ПО с введением ВВИГ, а также введение антикоагулянтов у пациентов с антифосфолипидными антителами или другими гиперкоагуляционными состояниями. Гепаринотерапия применяется и при возвратной ТМА на фоне антифосфолипидного синдрома. В отдельных случаях *de novo* ТМА, сопровождающихся чрезмерной активацией системы комплемента и не отвечающих на стандартную терапию, целесообразно применение комплемент-блокирующего препарата. При возвратном и *de novo* аГУС после ТП в настоящее время препаратом первой линии является экулизумаб, который должен быть назначен как можно быстрее после установления диагноза, поскольку от этого зависит эффек-

тивность лечения. У пациентов с установленным диагнозом аГУС и высоким риском рецидива после ТП акцент делается на профилактику возврата заболевания путем применения "режима защиты эндотелия" и блокаторов комплемента. В целом проблема своевременной диагностики и лечения ТМА после ТП требует дальнейшего изучения с разработкой надежных предикторов ее развития в трансплантате и новых подходов к профилактике и лечению.

*Прокопенко Е.И. участвовала в качестве лектора в образовательных программах компаний "Алексион Фарма" и "Генериум"*

*Prokopenko E.I. participated as a lecturer in the educational programs of the companies " Alexion Pharma" and "Generium"*

### Список литературы

1. Abbas F, Kossi M.E., Kim J.J. et al. Thrombotic microangiopathy after renal transplantation: Current insights in de novo and recurrent disease. *World J. Transplant.* 2018; 8(5): 122-141. DOI: 10.5500/wjt.v8.i5.122
2. Garg N., Renke H.G., Pavlakis M., Zandi-Nejad K. De novo thrombotic microangiopathy after kidney transplantation. *Transplant. Rev. (Orlando)* 2018; 32: 58-68. DOI: 10.1016/j.trre.2017.10.001
3. Reynolds J.C., Agodoa L.Y., Yuan C.M., Abbott K.C. Thrombotic microangiopathy after renal transplantation in the United States. *Am. J. Kidney Dis.* 2003; 42: 1058-1068. DOI: 10.1016/j.ajkd.2003.07.008
4. Caires R.A., Marques I.D.B., Repizo L.P. et al. De novo thrombotic microangiopathy after kidney transplantation: clinical features, treatment, and long-term patient and graft survival. *Transplant. Proc.* 2012; 44: 2388-2390. DOI: 10.1016/j.transproceed.2012.07.039
5. Nadasdy T. Thrombotic microangiopathy in renal allografts: the diagnostic challenge. *Curr. Opin. Organ Transplant.* 2014; 19: 283-292. DOI: 10.1097/MOT.0000000000000074
6. Broecker V., Bardsley V., Torpey N. et al. Clinical-pathological correlations in post-transplant thrombotic microangiopathy. *Histopathology.* 2019 Mar 9. DOI: 10.1111/his.13855
7. Devresse A., de Meyer M., Aydin S. et al. De novo atypical haemolytic uremic syndrome after kidney transplantation. *Case Rep. Nephrol.* 2018; 2018:1727986. DOI: 10.1155/2018/1727986
8. Asif A., Nayer A., Haas C.S. Atypical hemolytic uremic syndrome in the setting of complement-amplifying conditions: case reports and a review of the evidence for treatment with eculizumab. *J. Nephrol.* 2017; 30: 347-362. DOI: 10.1007/s40620-016-0357-7
9. Krid S., Roumenina L.T., Beury D. et al. Renal transplantation under prophylactic eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome with CFH/CFHR1 hybrid protein. *Am. J. Transplant.* 2012; 12(7): 1938-1944. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2012.04051.x
10. 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. DOI: 10.1186/s12882-019-1314-1

11. Riddell A., Goodship T., Bingham C. Prevention of recurrence of atypical hemolytic uremic syndrome post renal transplant with the use of higher-dose eculizumab. *Clin. Nephrol.* 2016; 86(10): 200-202. DOI: 10.5414/CN108808

12. Hasegawa D., Saito A., Nino N. *et al.* Successful treatment of transplantation-associated atypical hemolytic uremic syndrome with eculizumab. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2018; 40(1): e41-e44. DOI: 10.1097/MPH.0000000000000862

13. Campistol J.M., Arias M., Ariceta G. *et al.* An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrologia.* 2015; 35(5): 421-47. DOI: 10.1016/j.nefro.2015.07.005

14. De Keyser K., Van Laecke S., Peeters P., Vanholder R. De novo thrombotic microangiopathy induced by cytomegalovirus infection leading to renal allograft loss. *Am. J. Nephrol.* 2010; 32(5): 491-496. DOI: 10.1159/000321328

15. Langer R.M., Van Buren C.T., Katz S.M., Kaban B.D. De novo hemolytic uremic syndrome after kidney transplantation in patients treated with cyclosporine-sirolimus combination. *Transplantation.* 2002; 73: 756-760. DOI: 10.1097/00007890-200203150-000

16. Schwimmer J., Nadasdy T.A., Spitalnik P.F. *et al.* De novo thrombotic microangiopathy in renal transplant recipients: a comparison of hemolytic uremic syndrome with localized renal thrombotic microangiopathy. *Am. J. Kidney Dis.* 2003; 41: 471-479. DOI: 10.1053/ajkd.2003.50058

17. Zarifian A., Meleg-Smith S., O'Donovan R. *et al.* Cyclosporine-associated thrombotic microangiopathy in renal allografts. *Kidney Int.* 1999; 55: 2457-2466. DOI: 10.1046/j.1523-1755.1999.00492.x

18. Sato A., Pelletier R., Adams P. *et al.* De novo thrombotic microangiopathy in renal allograft biopsies-role of antibody-mediated rejection. *Am. J. Transplant.* 2010; 10: 1804-1811. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2010.03178.x

19. Karthikeyan V., Parasuraman R., Shah V. Outcome of plasma exchange therapy in thrombotic microangiopathy after renal transplantation. *Am. J. Transplant.* 2003; 3: 1289-1294. DOI: 10.1046/j.1600-6143.2003.00222.x

20. Zuber J., Le Quintrec M., Morris H. *et al.* Targeted strategies in the prevention and management of atypical HUS recurrence after kidney transplantation. *Transplant. Rev. (Orlando).* 2013; 27(4):117-125. DOI: 10.1016/j.trre.2013.07.003

21. Blosser C.D., Bloom R.D. Recurrent glomerular disease after kidney transplantation. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2017; 26(6): 501-508. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000358

22. Tsuchimoto A., Matsukuma Y., Ueki K. *et al.* Thrombotic microangiopathy associated with anticardiolipin antibody in a kidney transplant recipient with polycythemia. *CEN Case Reports.* 2019; 8:1-7. DOI: 10.1007/s13730-018-0354-x

23. Vilayur E., de Malmanche J., Trevillian P., Ferreira D. Metastatic lung adenocarcinoma-associated thrombotic microangiopathy in a renal transplant recipient. *BMJ Case Rep.* 2018; 11(1): pii: e226707. DOI: 10.1136/bcr-2018-226707

24. Sabin G., Akay O.M., Bal C. *et al.* The effect of calcineurin inhibitors on endothelial and platelet function in renal transplant patients. *Clin. Nephrol.* 2011; 76: 218-225. PMID: 2188859

25. Tomasiak M., Rusak T., Gacko M., Stelmach H. Cyclosporine enhances platelet procoagulant activity. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007; 22: 1750-1756. DOI: 10.1093/ndt/gfl836

26. Renner B., Klawitter J., Goldberg R. *et al.* Cyclosporine induces endothelial cell release of complement-activating microparticles. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2013; 24: 1849-1862. DOI: 10.1681/ASN.2012111064

27. Hořková L., Málek I., Kopkan L., Kautzner J. Pathophysiological mechanisms of calcineurin inhibitor-induced nephrotoxicity and arterial hypertension. *Physiol Res.* 2017; 66(2):167-180. PMID: 27982677

28. Mulgaonkar S., Kaufman D.B. Conversion from calcineurin inhibitor-based immunosuppression to mammalian target of rapamycin inhibitors or belatacept in renal transplant recipients. *Clin. Transplant.* 2014; 28: 1209-1224. DOI: 10.1111/ctr.12453

29. Le Quintrec M., Zuber J., Moulin B. *et al.* Complement genes strongly predict recurrence and graft outcome in adult renal transplant recipients with atypical hemolytic and uremic syndrome. *Am. J. Transplant.* 2013; 13: 663-675. DOI: 10.1111/ajt.12077

30. Cortina G., Trojer R., Waldegger S. *et al.* De novo tacrolimus-induced thrombotic microangiopathy in the early stage after renal transplantation successfully treated with conversion to everolimus. *Pediatr. Nephrol.* 2015; 30: 693-697. DOI: 10.1007/s00467-014-3036-8

31. Keller K., Daniel C., Schöcklmann H. *et al.* Everolimus inhibits glomerular endothelial cell proliferation and VEGF, but not long-term recovery in experimental thrombotic microangiopathy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006; 21: 2724-2735. DOI: 10.1093/ndt/gfl340

32. Nava F., Cappelli G., Mori G. *et al.* Everolimus, cyclosporine, and thrombotic microangiopathy: clinical role and preventive tools in renal transplantation. *Transplant. Proc.* 2014; 46: 2263-2268. DOI: 10.1016/j.transproceed.2014.07.062

33. Baas M.C., Gerdes V.E., Ten Berge I.J. *et al.* Treatment with everolimus is associated with a procoagulant state. *Thromb. Res.* 2013; 132: 307-311. DOI: 10.1016/j.thromres.2013.07.004

34. Sartelet H., Toupance O., Lorenzato M. *et al.* Sirolimus-induced thrombotic microangiopathy is associated with decreased expression of vascular endothelial growth factor in kidneys. *Am. J. Transplant.* 2005; 5(10): 2441-2447. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2005.01047.x

35. Mirinika S.G., Rao V., Peterson M. *et al.* mTOR inhibition induces endothelial progenitor cell death. *Am. J. Transplant.* 2006; 6(9):2069-2079. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2006.01433.x

36. Keir L.S., Firth R., Aponik L. *et al.* VEGF regulates local inhibitory complement proteins in the eye and kidney. *J. Clin. Invest.* 2017; 127(1):199-214. DOI: 10.1172/JCI86418

37. Pascual J., Diekmann F., Fernández-Rivera C. *et al.* Recommendations for the use of everolimus in de novo kidney transplantation: False beliefs, myths and realities. *Nefrologia.* 2017; 37(3): 253-266. DOI: 10.1016/j.nefro.2016.11.007

38. Meehan S.M., Kremer J., Ali F.N. *et al.* Thrombotic microangiopathy and peritubular capillary C4d expression in renal allograft biopsies. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011; 6: 395-403. DOI: 10.2215/CJN.05870710

39. Baid-Agrawal S., Farris A.B. 3rd, Pascual M. *et al.* Overlapping pathways to transplant glomerulopathy: chronic humoral rejection, hepatitis C infection, and thrombotic microangiopathy.

Kidney Int. 2011; 80: 879-885. DOI: 10.1038/ki.2011.194

40. *Waldman M., Kopp J.B.* Parvovirus-B19-associated complications in renal transplant recipients. *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* 2007; 3: 540-550. DOI: 10.1038/ncpneph0609

41. *Petrogiannis-Haliotis T., Sakonlas G., Kirby J. et al.* BK-related polyomavirus vasculopathy in a renal-transplant recipient. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 1250-1255. DOI: 10.1056/NEJ-Moa010319

42. *Ardalan M.R., Shoja M.M., Tubbs R.S., Jayne D.* Parvovirus B19 microepidemic in renal transplant recipients with thrombotic microangiopathy and allograft vasculitis. *Exp. Clin. Transplant.* 2008; 6:137-143. PMID: 18816241

43. *Esmaili H., Mostafidi E., Ardalan M. et al.* BK virus nephropathy is not always alone. *J. Renal. Inj. Prev.* 2015; 5(1):12-16. DOI: 10.15171/jrip.2016.03

44. *Včerič-Haler Ž., Bizjak B., Romozi K., Arnol M.* Expanded valganciclovir prophylaxis in kidney transplant recipients is associated with lower incidence of cytomegalovirus infection. *Clin. Nephrol.* 2017 Suppl. 1; 88(13):126-130. DOI: 10.5414/CNP88FX27

45. *Kotton C.N., Kumar D., Caliendo A.M. et al.*; The Transplantation Society International CMV Consensus Group. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. *Transplantation.* 2018; 102(6): 900-931. DOI: 10.1097/TP.0000000000002191.

46. *Прокопенко Е.И., Шчербакова Е.О., Ватазин А.В. и др.* Результаты профилактики цитомегаловирусной инфекции валганцикловиrom у пациентов с трансплантированной почкой. *Клиническая нефрология.* 2013; 5: 37-41.

*Prokopenko E.I., Shcherbakova E.O., Vatazin A.V. i dr.* Rezultaty profilaktiki citomegalovirusnoj infekcii valganciklovirorom u pacientov s transplantirovannoj pochkoj. *Klinicheskaja nefrologija.* 2013; 5: 37-41.

47. *Waiser J., Budde K., Rudolph B. et al.* De novo hemolytic uremic syndrome postrenal transplant after cytomegalovirus infection. *Am. J. Kidney Dis.* 1999; 34: 556-560. DOI: 10.1053/AJKD03400556

48. *Olie K.H., Goodship T.H., Verlaak R. et al.* Posttransplantation cytomegalovirus induced recurrence of atypical hemolytic syndrome associated with a factor H mutation: successful treatment with intensive plasma exchanges and ganciclovir. *Am. J. Kidney Dis.* 2005; 45:e12-e15. PMID: 15696434

49. *Jeejeebhoy F.M., Zaltzman J.S.* Thrombotic microangiopathy in association with cytomegalovirus infection in a renal transplant patient: a new treatment strategy. *Transplantation.* 1998; 65(12):1645-1648. DOI: 10.1097/00007890-199806270-00018

50. *Java A., Edwards A., Rossi A. et al.* Cytomegalovirus-induced thrombotic microangiopathy after renal transplant successfully treated with eculizumab: case report and review of the literature. *Transpl. Int.* 2015; 28(9):1121-1125. DOI: 10.1111/tri.12582

51. *de Vries D.K., van der Pol P., van Anken G.E. et al.* Acute but transient release of terminal complement complex after reperfusion in clinical kidney transplantation. *Transplantation.* 2013; 95: 816-820. DOI: 10.1097/TP.0b013e31827e31e9

52. *Ulinski T., Charpentier A., Colombat M. et al.* From humoral rejection to generalized thrombotic microangiopathy--role of acquired ADAMTS13 deficiency in a renal allograft recipient. *Am. J. Transplant.* 2006; 6: 3030-3036. DOI: 10.1111/j.1600-61

43.2006.01574.x

53. *Lorcy N., Rioux-Leclercq N., Lombard M.L. et al.* Three kidneys, two diseases, one antibody? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011; 26: 3811-3813. DOI: 10.1093/ndt/gfr436

54. *González-Moreno J., Callejas-Rubio J.L., Ríos-Fernández R., Ortego-Centeno N.* Antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies and solid organ transplantation. *Lupus.* 2015; 24(13):1356-1363. DOI: 10.1177/0961203315595129

55. *Barbour T.D., Crosthwaite A., Chow K., Finlay M.J.* Antiphospholipid syndrome in renal transplantation. *Nephrology (Carlton).* 2014; 19(4):177-185. DOI: 10.1111/nep.12217

56. *Geethakumari P.R., Mille P., Gulati R., Nagalla S.* Complement inhibition with eculizumab for thrombotic microangiopathy rescues a living-donor kidney transplant in a patient with antiphospholipid antibody syndrome. *Transfus. Apher. Sci.* 2017; 56(3): 400-403. DOI: 10.1016/j.transci.2017.02.007

57. *Chew C.G., Bannister K.M., Mathew T.H. et al.* Thrombotic microangiopathy related to anticardiolipin antibody in a renal allograft. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999; 14: 436-438.

58. *Ruffatti A., Marson P., Valente M. et al.* Plasma exchange in a patient with primary antiphospholipid syndrome undergoing kidney transplantation. *Transpl. Int.* 2007; 20: 475-477.

59. *Chandran S., Baxter-Love L., Olson J.L. et al.* Eculizumab for the treatment of de novo thrombotic microangiopathy post simultaneous pancreas-kidney transplantation--a case report. *Transplant. Proc.* 2011; 43(5): 2097-2101. DOI: 10.1016/j.transproceed.2011.02.064

60. *Shochet L., Kanellis J., Simpson I. et al.* De novo thrombotic microangiopathy following simultaneous pancreas and kidney transplantation managed with eculizumab. *Nephrology (Carlton).* 2017; 22 Suppl 1: 23-27. DOI: 10.1111/nep.12936

61. *Le Quintrec M., Lionet A., Kamar N. et al.* Complement mutation-associated de novo thrombotic microangiopathy following kidney transplantation. *Am. J. Transplant.* 2008; 8: 1694-1701. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2008.02297.x

62. *Rolla D., Fontana I., Ravetti J.L. et al.* De novo post-transplant thrombotic microangiopathy localized only to the graft in autosomal dominant polycystic kidney disease with thrombophilia. *J. Renal. Inj. Prev.* 2015; 4(4):135-138. DOI: 10.12861/jrip.2015.28

63. *Noris M., Remuzzi G.* Thrombotic microangiopathy after kidney transplantation. *Am. J. Transplant.* 2010; 10: 1517-1523. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2010.03156.x

64. *Salameh H., Abu Omar M., Alhariri A. et al.* Adult post-kidney transplant familial atypical hemolytic uremic syndrome successfully treated with eculizumab: a case report and literature review. *Am. J. Ther.* 2016; 23(4): e1110-1115. DOI: 10.1097/MJT.0000000000000133

65. *Goodship T.H., Cook H.T., 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): 539-551. DOI: 10.1016/j.kint.2016.10.005

66. *Goicoechea de Jorge E., Tortajada A., García S.P. et al.* Factor H competitor generated by gene conversion events associates with atypical hemolytic uremic syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2018; 29(1): 240-249. DOI: 10.1681/ASN.2017050518

67. *Noris M., Remuzzi G.* Atypical hemolytic-uremic

- syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 1676-1687. DOI: 10.1056/NEJMra0902814
68. *Bresin E., Rurali E., Caprioli J. et al.* Combined complement gene mutations in atypical hemolytic uremic syndrome influence clinical phenotype. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2013; 24(3): 475-486. DOI: 10.1681/ASN.2012090884
69. *Bresin E., Daina E., Noris M. et al.* Outcome of renal transplantation in patients with non-Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome: prognostic significance of genetic background. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 1(1): 88-99. DOI: 10.2215/CJN.00050505
70. *Saland J.M., Ruggenti P., Remuzzi G.; Consensus Study Group.* Liver-kidney transplantation to cure atypical hemolytic uremic syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 20(5): 940-949. DOI: 10.1681/ASN.2008080906
71. *Koskinen A.R., Tukiainen E., Arola J. et al.* Complement activation during liver transplantation-special emphasis on patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Am. J. Transplant.* 2011; 11(9): 1885-1895. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2011.03612
72. *Loirat C., Saland J., Bitzan M.* Management of hemolytic uremic syndrome. *Presse Med.* 2012; 41(3 Pt 2): e115-135. DOI: 10.1016/j.lpm.2011.11.013
73. *Tran H., Chaudhuri A., Concepcion W. et al.* Use of eculizumab and plasma exchange in successful combined liver-kidney transplantation in a case of atypical HUS associated with complement factor H mutation. *Pediatr. Nephrol.* 2014; 29(3): 477-480. DOI: 10.1007/s00467-013-2630-5
74. *Gonzales E., Ulinski T., Habes D. et al.* Long-term successful liver-kidney transplantation in a child with atypical hemolytic uremic syndrome caused by homozygous factor H deficiency. *Pediatr. Nephrol.* 2016; 31(12): 2375-2378. DOI: 10.1007/s00467-016-3511-5
75. *Szymczak M., Kaliciński P., Kowalewski G. et al.* Combined liver-kidney transplantation in children: single-center experiences and long-term results. *Transplant. Proc.* 2018; 50(7): 2140-2144. DOI: 10.1016/j.transproceed.2018.04.061
76. *Coppo R., Bonaudo R., Peruzzi R.L. et al.* Liver transplantation for aHUS: still needed in the eculizumab era? *Pediatr. Nephrol.* 2016; 31(5): 759-768. DOI: 10.1007/s00467-015-3278-0
77. *Salvadori M., Bertoni E.* Complement related kidney diseases: recurrence after transplantation. *World J. Transplant.* 2016; 6: 632-645. DOI: 10.5500/wjt.v6.i4.632
78. *Epand R.M., So V., Jennings W. et al.* Diacylglycerol kinase-ε: properties and biological roles. *Front. Cell Dev. Biol.* 2016; 4: 112. DOI: 10.3389/fcell.2016.00112
79. *Azukaitis K., Simkova E., Majid M.A. et al.* The phenotypic spectrum of nephropathies associated with mutations in diacylglycerol kinase ε. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2017; 28: 3066-3075. DOI: 10.1681/ASN.2017010031
80. *Jokiranta T.S.* HUS and atypical HUS. *Blood.* 2017; 129(21): 2847-2856. DOI: 10.1182/blood-2016-11-709865
81. *Ruggenti P.* Post-transplant hemolytic-uremic syndrome. *Kidney Int.* 2002; 62: 1093-1104. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2002.00543.x
82. *Garlo K., Dressel D., Savic M. et al.* Successful eculizumab treatment of recurrent postpartum atypical hemolytic uremic syndrome after kidney transplantation. *Clin. Nephrol. Case Stud.* 2015; 3: 8-13. DOI: 10.5414/CNCS108491
83. *Duval A., Olagne J., Cognard N. et al.* Pregnancy in a kidney transplant woman under treatment with eculizumab for atypical hemolytic uremic syndrome: is it safe? *Kidney Int. Rep.* 2019; 4: 733-739. DOI: 10.1016/j.ekir.2018.12.014
84. *Noris M., Caprioli J., Bresin E. et al.* Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 5(10):1844-1859. DOI: 10.2215/CJN.02210310
85. *Fremeaux-Bacchi V., Fakhouri F., Garnier A. et al.* Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2013; 8: 554-562. DOI: 10.2215/CJN.04760512
86. *Lemaire M., Frémeaux-Bacchi V., Schaefer F. et al.* Recessive mutations in DGKE cause atypical hemolytic-uremic syndrome. *Nat. Genet.* 2013; 45: 531-536. DOI: 10.1038/ng.2590
87. *Bresin E.* Genetics of aHUS and transplant recurrence. *G. Ital. Nefrol.* 2015; 32 Suppl. 64. pii: gin/32.S64.3. PMID: 26479051
88. *Venables J.P., Strain L., Routledge D. et al.* Atypical haemolytic uraemic syndrome associated with a hybrid complement gene. *PLoS Med.* 2006; 3: e431. DOI: 10.1371/journal.pmed.0030431
89. *Valoti E., Alberti M., Tortajada A. et al.* A novel atypical hemolytic uremic syndrome-associated hybrid CFHR1/CFH gene encoding a fusion protein that antagonizes factor H-dependent complement regulation. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2015; 26: 209-219. DOI: 10.1681/ASN.2013121339
90. *Challis R.C., Aranjó G.S., Wong E.K. et al.* A de novo deletion in the regulators of complement activation cluster producing a hybrid complement factor H/complement factor H-related 3 gene in atypical hemolytic uremic syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2016; 27: 1617-1624. DOI: 10.1681/ASN.2015010100
91. *Lam K., Martlew V., Walkinshaw S. et al.* Successful management of recurrent pregnancy-related thrombotic thrombocytopenia purpura in a renal transplant recipient. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010; 25(7): 2378-2380. DOI: 10.1093/ndt/gfq228
92. *Mise K., Ubara Y., Matsumoto M. et al.* Long term follow up of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura (Upshaw-Schulman syndrome) on hemodialysis for 19 years: a case report. *BMC Nephrol.* 2013; 14: 156. DOI: 10.1186/1471-2369-14-156
93. *Song D., Wu L.H., Wang F.M. et al.* The spectrum of renal thrombotic microangiopathy in lupus nephritis. *Arthritis Res. Ther.* 2013; 15(1): R12. DOI: 10.1186/ar4142
94. *Kais H., Nourredine C., Raoufha B.* Treatment of tacrolimus-associated thrombotic microangiopathy in renal transplant recipient with fresh frozen plasma: A case report. *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* 2006; 17:58-61. PMID: 17297539
95. *Franco A., Hernandez D., Capdevilla L. et al.* De novo hemolytic-uremic syndrome/thrombotic microangiopathy in renal transplant patients receiving calcineurin inhibitors: role of sirolimus. *Transplant. Proc.* 2003; 35: 1764-1766. DOI: 10.1016/S0041-1345(03)00614-6
96. *Epperla N., Hemauer K., Hamadani M. et al.* Impact of treatment and outcomes for patients with posttransplant drug-associated thrombotic microangiopathy. *Transfusion.* 2017; 57: 2775-2781. DOI: 10.1111/trf.14263
97. *Ashman N., Chapagain A., Dobbie H. et al.* Belatacept as maintenance immunosuppression for postrenal transplant de

novo drug-induced thrombotic microangiopathy. *Am. J. Transplant.* 2009; 9: 424-427. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2008.02482.x

98. *Koppula S., Yost S.E., Sussman A. et al.* Successful conversion to belatacept after thrombotic microangiopathy in kidney transplant patients. *Clin. Transplant.* 2013; 27: 591-597. DOI: 10.1111/ctr.12170

99. *Merola J., Yoo P.S., Schaub J. et al.* Belatacept and eculizumab for treatment of calcineurin inhibitor-induced thrombotic microangiopathy after kidney transplantation: case report. *Transplant. Proc.* 2016; 48(9): 3106-3108. DOI: 10.1016/j.transproceed.2016.04.005

100. *Bell W.R., Braine H.G., Ness P.M., Kickler T.S.* Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 398-403. DOI: 10.1056/NEJM199108083250605

101. *Scully M., Goodship T.* How I treat thrombotic thrombocytopenic purpura and atypical haemolytic uraemic syndrome. *Br. J. Haematol.* 2014; 164(6): 759-766. DOI: 10.1111/bjh.12718

102. *Burton S.A., Amir N., Asbury A. et al.* Treatment of antibody-mediated rejection in renal transplant patients: a clinical practice survey. *Clin. Transplant.* 2015; 29(2):118-123. DOI: 10.1111/ctr.12491

103. *Choi J.Y., Jung J.H., Shin S. et al.* Living donor renal transplantation in patients with antiphospholipid syndrome: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(46): e5419. DOI: 10.1097/MD.0000000000005419

104. *Wilson C.H., Brown A.L., White S.A. et al.* Successful treatment of de novo posttransplant thrombotic microangiopathy with eculizumab. *Transplantation.* 2011; 92: e42-e43. DOI: 10.1097/TP.0b013e318230c0bd

105. *Stegall M.D., Divan T., Raghavaiah S. et al.* Terminal complement inhibition decreases antibody-mediated rejection in sensitized renal transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2011; 11: 2405-2413. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2011.03757.x

106. *Safa K., Logan M.S., Batal I. et al.* Eculizumab for drug-induced de novo posttransplantation thrombotic microangiopathy: A case report. *Clin. Nephrol.* 2015; 83: 125-129. DOI: 10.5414/CN108163

107. *Ikeda T., Okumi M., Unagami K. et al.* Two cases of kidney transplantation associated thrombotic microangiopathy successfully treated with eculizumab. *Nephrology (Carlton)* 2016; 21 Suppl. 1: 35-40. DOI: 10.1111/nep.12768

108. *Dedhia P., Govil A., Mogilishetty G. et al.* Eculizumab and belatacept for de novo atypical hemolytic uremic syndrome associated with CFHR3-CFHR1 deletion in a kidney transplant recipient: a case report. *Transplant. Proc.* 2017; 49: 188-192. DOI: 10.1016/j.transproceed.2016.11.008

109. *González-Roncero F., Suñer M., Bernal G. et al.* Eculizumab treatment of acute antibody-mediated rejection in renal transplantation: case reports. *Transplant. Proc.* 2012; 44: 2690-2694. DOI: 10.1016/j.transproceed.2012.09.038

110. *Chebade H., Rotman S., Matter M. et al.* Eculizumab to treat antibody-mediated rejection in a 7-year-old kidney transplant recipient. *Pediatrics.* 2015; 135: e551-e555. DOI: 10.1542/peds.2014-2275

111. *Claes K.J., Massart A., Collard L. et al.* Belgian consensus statement on the diagnosis and management of patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Acta Clin. Belg.* 2018; 73(1):

80-89. DOI: 10.1080/17843286.2017.1345185

112. *Gonzalez Suarez M.L., Thongprayoon C., Mao M.A. et al.* Outcomes of kidney transplant patients with atypical hemolytic uremic syndrome treated with eculizumab: a systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Med.* 2019; 8(7). pii: E919. DOI: 10.3390/jcm8070919

113. *Zuber J., Le Quintrec M., Krid S. et al.; French Study Group for Atypical HUS.* Eculizumab for atypical hemolytic uremic syndrome recurrence in renal transplantation. *Am. J. Transplant.* 2012; 12: 3337-3354. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2012.04252.x

114. *Kwon T., Dragon-Durey M.A., Macher M.A. et al.* Successful pretransplant management of a patient with anti-factor H autoantibodies-associated haemolytic uraemic syndrome. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008; 23: 2088-2090. DOI: 10.1093/ndt/gfn063

115. *Waters A.M., Pappworth I., Marchbank K. et al.* Successful renal transplantation in factor H autoantibody associated HUS with CFHR1 and 3 deficiency and CFH variant G2850T. *Am. J. Transplant.* 2010; 10: 168-172. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2009.02870.x

116. *Каабак М.М., Молчанова Е.А., Нестеренко И.В. и др.* Резолюция междисциплинарного совета экспертов. Трансплантация почки у пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом: клинические и организационно-методические аспекты ведения пациентов. *Клиническая нефрология.* 2018; 3: 8-14.

*Kaabak M.M., Molchanova E.A., Nesterenko I.V. i dr.* Rezolucija mezhdisciplinarnogo soveta jekspertov. Transplantacija pochki u pacientov s atipichnym gemolitiko-uremicheskim sindromom: klinicheskie i organizacionno-metodicheskie aspekty vedenija pacientov. *Klinicheskaja nefrologija.* 2018; 3: 8-14.

117. *Gatault P., Brachet G., Ternant D. et al.* Therapeutic drug monitoring of eculizumab: rationale for an individualized dosing schedule. *MAbs.* 2015; 7(6): 1205-1211. DOI: 10.1080/19420862.2015.1086049

118. *Webling C., Amon O., Bommer M. et al.* Monitoring of complement activation biomarkers and eculizumab in complement-mediated renal disorders. *Clin. Exp. Immunol.* 2016; 187: 304-315. DOI: 10.1111/cei.12890

119. *Macia M., de Alvaro Moreno F., Dutt T. et al.* Current evidence on the discontinuation of eculizumab in patients with atypical hemolytic uraemic syndrome. *Clin. Kidney J.* 2017; 10(3): 310-319. DOI: 10.1093/ckj/sfw115

120. *Ardissino G., Tel F., Sgarbanti M. et al.* Complement functional tests for monitoring eculizumab treatment in patients with atypical hemolytic uremic syndrome: an update. *Pediatr. Nephrol.* 2018; 33(3): 457-461. DOI: 10.1007/s00467-017-3813-2

121. *Wijnsma K.L., Ter Heine R., Moes D.J.A.R. et al.* Pharmacology, pharmacokinetics and pharmacodynamics of eculizumab, and possibilities for an individualized approach to eculizumab. *Clin. Pharmacokinet.* 2019; 8(7): 859-874. DOI: 10.1007/s40262-019-00742-8

122. *Matar D., Naqvi F., Racusen L.C. et al.* Atypical hemolytic uremic syndrome recurrence after kidney transplantation. *Transplantation.* 2014; 98(11):1205-1212. DOI: 10.1097/TP.0000000000000200

123. *Walle J.V., Delmas Y., Ardissino G. et al.* Improved renal

recovery in patients with atypical hemolytic uremic syndrome following rapid initiation of eculizumab treatment. *J. Nephrol.* 2017; 30(1):127-134. DOI: 10.1007/s40620-016-0288-3

124. Zhang Y, Nester C.M., Holanda D.G. *et al.* Soluble CRI1 therapy improves complement regulation in C3 glomerulopathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2013; 24: 1820-1829. PMID: 23907509 DOI: 10.1681/ASN.2013010045

125. Zhang Y, Shao D, Ricklin D. *et al.* Compstatin analog Cp40 inhibits complement dysregulation in vitro in C3 glomerulopathy. *Immunobiology.* 2015; 220: 993-998. DOI: 10.1016/j.imbio.2015.04.001

126. Paixão-Cavalcante D, Torreira E, Lindorfer M.A. *et al.* A humanized antibody that regulates the alternative pathway convertase: potential for therapy of renal disease associated with nephritic factors. *J. Immunol.* 2014; 192: 4844-4851. DOI: 10.4049/jimmunol.1303131

127. Harris C.L. Expanding horizons in complement drug discovery: challenges and emerging strategies. *Semin. Immunopathol.* 2018; 40(1): 125-140. DOI: 10.1007/s00281-017-0655-8

Дата получения статьи: 23.09.2019

Дата принятия к печати: 20.10.2019

Submitted: 23.09.2019

Accepted: 20.10.2019