

© Е.И.Прокопенко, А.В.Ватазин, Е.О.Щербакова, 2016
УДК [616.61-008.64-036.11+616.1]:616.61-089.843

Е.И. Прокопенко, А.В. Ватазин, Е.О. Щербакова

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧКИ У ПАЦИЕНТОВ С АТИПИЧНЫМ ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ (лекция)

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Россия

E.I. Prokopenko, A.V. Vatazin, E.O. Shcherbakova

KIDNEY TRANSPLANTATION IN PATIENTS WITH ATYPICAL HAEMOLYTIC URAEMIC SYNDROME (lection)

Moscow Regional Research Clinical Institute n.a. M.F.Vladimirsky, Moscow, Russia

РЕФЕРАТ

Трансплантация почки (ТП) до недавнего времени считалась противопоказанной пациентам с терминальной почечной недостаточностью в исходе атипичного гемолитико-уремического синдрома (аГУС) из-за высокого риска рецидива основного заболевания и потери трансплантата. Однако в настоящее время разработаны новые подходы к профилактике и лечению рецидива аГУС в посттрансплантационном периоде, что способствовало значительному улучшению результатов ТП у этой категории больных. В статье рассматриваются принципы оценки риска рецидива аГУС после ТП, подбора органного донора, особенности иммуносупрессивной терапии, профилактики и лечения эпизодов аГУС у реципиентов ренального трансплантата.

Ключевые слова: атипичный гемолитико-уремический синдром, хроническая болезнь почек, терминальная почечная недостаточность, трансплантация почки.

ABSTRACT

Kidney transplantation (KT) until recent time was considered contraindicated to patients with end stage kidney failure due to atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) because of high risk of recurrence of the underlying disease and graft loss. However, it has now developed new approaches to prevention and treatment aHUS relapse in posttransplantation period, which significantly improved KT results in these patients. This article discusses the principles of risk assessment aHUS relapse after transplantation, the donor organ selection, features of immunosuppressive therapy, prevention and treatment of aHUS episodes in renal transplant recipients.

Key words: atypical haemolytic uraemic syndrome, chronic kidney disease, end stage kidney failure, kidney transplantation.

Введение

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) представляет собой орфанное заболевание, вызванное генетически обусловленной или приобретенной (антительной) дисрегуляцией альтернативного пути активации комплемента, и проявляющееся морфологически тромботической микроангиопатией (ТМА), а клинически – триадой в виде тромбоцитопении, неиммунной микроангиопатической гемолитической анемии и острой почечной недостаточности [1–3]. Нередко у пациентов с аГУС развивается полиорганная недостаточность с высокой вероятностью летального исхода. Поражение почек, обусловленное комплемент-опосредованной ТМА, при отсут-

ствии своевременно начатого специфического лечения в большинстве случаев прогрессирует до терминальной почечной недостаточности (тПН). аГУС имеет крайне неблагоприятный прогноз при «естественном» течении: 50–75% пациентов с аГУС, имеющих мутации генов фактора Н (CFH), фактора I (CFI), фактора В (CFB), С3-компонента комплемента или тромбомодулина (THBD), достигают тПН или умирают в течение 3–5 лет после первого эпизода ТМА [1]. Плазмаобмен (ПО), традиционно применявшийся для лечения пациентов с аГУС до конца 2000-х годов как единственный доступный тогда метод лечения, эффективен у части больных, но в ряде случаев при использовании ПО отмечаются плазмарезистентность, плазмазависимость и/или серьезные нежелательные явления, в том числе у пациентов с трансплантированной почкой [4–6].

Новая эра в лечении пациентов с аГУС нача-

Прокопенко Е.И. 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2. Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, факультет усовершенствования врачей, кафедра трансплантологии, нефрологии и искусственных органов. Тел.: (495)684-57-91; e-mail: renalnephron@gmail.com

лась в 2011 г., когда для терапии этого жизнеугрожающего заболевания в США и Европе был одобрен экулизумаб – препарат моноклональных антител против C5-компонента комплемента, предотвращающий образование C5a (мощного анафилатоксина) и мембраноатакующего комплекса, вызывающего лизис клеток. Уже сейчас можно подвести первые итоги, которые свидетельствуют об улучшении исходов аГУС при использовании специфической комплемент-подавляющей терапии [7]. Экулизумаб рекомендуют как препарат первой линии детям с установленным диагнозом аГУС, семейном характере заболевания, наличии экстраренальных проявлений; в то же время у взрослых пациентов, особенно при сомнениях в диагнозе, в качестве стартового лечения может быть использована плазматерапия (инфузии свежезамороженной плазмы или, предпочтительнее, ПО), а к назначению экулизумаба существуют специальные показания [8, 9].

Тем не менее, несмотря на успехи в лечении аГУС, существует когорта пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) С5 стадии в исходе поражения почек в рамках аГУС, нуждающихся в ТП. Особенно актуальна ТП у педиатрических пациентов, поскольку диализные методы лечения не способны обеспечить условия для нормального роста и развития детей с тПН. Но если у больных с типичным ГУС (STEC ГУС), ассоциированным с шига-токсином *E. coli*, результаты ТП принципиально не отличаются от таковых у пациентов с другими нефропатиями [10], то у больных с аГУС риск ранней потери ренального трансплантата (РТ) был до недавнего времени значимо выше, поэтому аГУС считался даже противопоказанием к ТП [11].

Результаты трансплантации почки у пациентов с аГУС до начала применения экулизумаба и оценка риска рецидива аГУС в посттрансплантационном периоде

Результаты ТП у пациентов с тПН в исходе аГУС при отсутствии специфической профилактики нельзя назвать обнадеживающими: 5-летняя выживаемость РТ у взрослых больных с аГУС, по данным французского регистра, составила только 51%, т.е. оказалась существенно хуже по сравнению с общей популяцией реципиентов [6]. Основной причиной потери трансплантатов являются рецидивы аГУС в трансплантате, а также тромбозы магистральных сосудов трансплантированной почки. У педиатрических пациентов частота рецидивов после ТП составляет около 50% в общей группе пациентов и 80% – у больных с наиболее

неблагоприятной мутацией, затрагивающей ген *CFH* [12].

Особенностью течения послеоперационного периода у реципиентов ренального трансплантата с аГУС является также достаточно высокая частота острого отторжения трансплантата, достигающая 30%, что значительно превышает данный показатель в общей популяции больных с трансплантированной почкой. К возможным причинам повышенной предрасположенности пациентов с аГУС к острому отторжению РТ можно отнести стремление клиницистов к минимизации ингибиторов кальцинейрина (циклоспорина, такролимуса) с учетом известного эффекта этих иммуносупрессантов вызывать почечную ТМА при высокой их концентрации в крови, более высокую частоту HLA-сенсibilизации из-за предшествующих гемотрансфузий, а также участие компонентов комплемента (C3a, C5a) в активации Т-клеток и модуляции аллоиммунного ответа [6, 13].

Кроме того, у взрослых реципиентов наблюдается достаточно высокая частота смерти с функционирующим трансплантатом от сердечно-сосудистых катастроф, даже у молодых больных без кардиоваскулярных факторов риска [6]. Описан также случай смерти ребенка 6,5 лет, страдавшего аГУС, с хорошо функционирующим ренальным трансплантатом от массивного ишемического инсульта по причине стеноза крупных мозговых сосудов, обусловленного основным заболеванием [14]. Следует отметить, что недавно описанным у детей, страдающих аГУС, комплемент-опосредованным поражением крупных сосудов с развитием мозговых инсультов, гангрены пальцев сейчас уделяется большое внимание.

Вероятно, по причине указанных выше проблем, связанных с ТП, этот вид лечения у пациентов с аГУС и тХПН применяется пока в 3 раза реже, чем гемодиализ или перитонеальный диализ [15].

Риск рецидива аГУС после ТП в значительной степени зависит от характера мутаций генов, кодирующих белки-регуляторы комплемента, а в случаях антительного аГУС – от титра антител к фактору Н. Но следует учитывать, что рецидивы в посттрансплантационном периоде могут развиваться и у тех больных, у которых не выявлены известные к настоящему времени мутации [11, 23, 24]. Наиболее высокий риск рецидива аГУС после ТП – 75–90% – имеется у пациентов с мутациями фактора Н, особенно если мутации связаны с его С-терминальным доменом или с образованием гибридного гена *CFH/CFHR1* [6, 16, 17,

18]. Достаточно высокий риск возврата в трансплантате (40–80%) наблюдается у реципиентов с мутациями C3 и фактора I. При мутациях фактора В выполнено пока очень небольшое число трансплантаций, но рецидивы были отмечены практически во всех случаях [19, 20]. Понятно, почему высокая частота рецидивов аГУС после ТП отмечается при мутациях упомянутых выше плазменных факторов, синтез мутантных форм которых продолжает осуществляться печенью реципиента и в посттрансплантационном периоде. Напротив, мембранный кофакторный протеин (МСР) является связанным с мембраной белком, и его дефицит может восполняться самим донорским органом, имеющим нормальный МСР-фенотип. Поэтому частота рецидивов аГУС после ТП у пациентов с мутациями МСР относительно невысока – менее 20%, хотя нужно помнить о том, что 23% таких больных имеют также мутации циркулирующих в плазме факторов, а мультигенные нарушения повышают риск рецидива [21, 22]. Степень риска посттрансплантационного рецидива для пациентов с мутациями THBD, который существует в двух формах – и циркулирующей (плазменной), и связанной с мембраной, пока не установлена.

При аГУС, опосредованном антителами к CFH, риск рецидива после ТП зависит от титра антител, длительности их персистирования в плазме пациента и наличия дополнительных мутаций генов-регуляторов комплемента [11, 23, 24]. Низким риск можно считать только при нулевом титре анти-CFH-антител в течение длительного времени и отсутствии дополнительных мутаций. Даже при невысоком титре антител риск становится средним. А наличие любых дополнительных мутаций белков, контролирующих активность комплемента, как и высокий титр антител к CFH, обуславливает высокий риск посттрансплантационного рецидива аГУС.

Триггеры рецидива аГУС после трансплантации почки и дифференциальный диагноз ТМА *de novo* и рецидива аГУС в ренальном трансплантате

Известно, что рецидив аГУС после ТП обычно происходит достаточно рано – уже в первые месяцы после операции, в то же время первый в жизни пациента эпизод аГУС с поражением нативных почек может наблюдаться в подростковом и даже во взрослом возрасте. Этот факт обусловлен тем, что сама операция трансплантации и иммуносупрессивная терапия создают целый ряд специфических триггеров развития ТМА, как развивающейся *de novo*, так и в форме рецидива аГУС [6, 11, 21]. К

этим триггерам относятся смерть мозга органного донора, вызывающая воспалительный ответ с системной и локальной (в том числе в почечной ткани) активацией комплемента; ишемически-реперфузионное повреждение; применение ингибиторов кальцинейрина и mTOR-ингибиторов, обладающих эндотелиотоксическим свойством и при совместном применении – синергизмом в индуцировании рецидива аГУС после ТП; гуморальное отторжение, всегда сопровождающееся активацией комплемента; разнообразные инфекционные осложнения, прежде всего – вирусные [25–28]. При гуморальном отторжении трансплантата эндотелий является первичной мишенью анти-HLA-антител, при этом каскад комплемента активируется в основном по классическому пути, но и активация по альтернативному пути способна усугублять эндотелиальное повреждение. Гуморальное отторжение трансплантационной почки может провоцировать развитие ТМА даже при невысокой генетической предрасположенности к аГУС [29]. Важную роль в развитии рецидива аГУС у реципиентов РТ играют инфекции, как специфичные для иммуносупрессивных пациентов – цитомегаловирусная инфекция и другие герпесвирусные инфекции, ВКВ-инфекция, инфекция, вызванная парвовирусом В19, так и нередко встречающиеся в общей популяции – грипп, респираторные инфекции, кишечные инфекции [11]. Инфекции провоцируют рецидив аГУС за счет системного воспалительного ответа, а также за счет непосредственного эндотелиотоксического действия некоторых возбудителей.

Известно, что ТМА после ТП может развиваться *de novo*, а также являться рецидивом аГУС. По мнению ряда авторов, посттрансплантационный рецидив аГУС и ТМА *de novo* имеют общие патогенетические механизмы, важнейшим из которых является нарушение регуляции системы комплемента, но различаются по вкладу генетических факторов и триггеров. При рецидиве аГУС пациенты имеют, как правило, мутации высокого риска, а вклад триггерного фактора может быть небольшим, напротив, при ТМА, впервые развившейся после трансплантации, главная роль принадлежит мощному триггеру, а мутации обнаруживаются не всегда [17]. Концепция общности патогенеза этих состояний подтверждается обнаружением мутаций генов *CFH* и *CFI* у 30% реципиентов с посттрансплантационной системной ТМА, индуцированной ингибиторами кальцинейрина, и хорошим ответом такой ТМА на комплемент-подавляющее лечение [30, 31].

Предложены дифференциально-диагностические признаки рецидива аГУС после ТП и ТМА, развившейся *de novo* (таблица).

Основные признаки, отличающие рецидив аГУС от ТМА *de novo*, заключаются в наличии эпизода ТМА в анамнезе и более тяжелом течении с системными проявлениями и потерей трансплантата во многих случаях.

Особенности обследования пациентов с ТМА нативных почек перед включением в «лист ожидания» трансплантации почки и выбор донора

Для первичного установления диагноза аГУС и начала терапии не требуется генетическое исследование, поскольку, во-первых, оно требует слишком много времени (а клиническая ситуация в большинстве случаев требует немедленно начала лечения), во-вторых, отрицательный результат поиска мутаций не противоречит диагнозу аГУС, так как не все мутации пока известны [7–9]. В то же время, большинством авторов пациентам с аГУС – кандидатам на ТП перед включением в «Лист ожидания» настоятельно рекомендуется генетическое исследование [6, 8, 9, 11, 22]. Целью такого исследования служит оценка риска рецидива аГУС после трансплантации и необходимости специфической профилактики. Следует особо отметить, что обследование должны пройти не только пациенты с установленным диагнозом аГУС, но и больные с ТМА, этиология которых трактовалась ранее не как аГУС: пациенты с тяжелым или необычным течением STEC-ГУС, с послеродовым или индуцированным лекарствами ГУС. В этой группе могут оказаться больные с мутациями регуляторов комплемента, ассоциированных с высоким риском посттрансплантационного рецидива. Исследование должно включать выявление мутаций генов *C3*, *CFH*, *CFI*, *CFB*, *MCP*, выявление гибридного гена *CFH/CFHR1*, скрининг на анти-*CFH*-антитела, а также по возможности – определение уровня факторов *C3*, *CFH*, *CFI*, *CFB* в крови и экспрессии *MCP* на

лейкоцитах периферической крови. Если аГУС развился на первом году жизни (и в особенности, если заболевание сопровождалось высокой протеинурией), рекомендуется также поиск мутаций гена, кодирующего диацилглицеролкиназу ϵ (*DGKE*), дефицит которой способствует развитию аГУС, хотя сам белок не имеет отношения к каскаду комплемента [32].

При выборе типа донора надо иметь в виду, что трансплантация от погибшего донора является более безопасной, хотя качество донорского органа при этом, безусловно, хуже, чем почки от живого донора. Однако трансплантация от живого неродственного донора в нашей стране запрещена законодательно, а ТП от живого родственного донора возможна только в тех случаях, когда соблюдены следующие условия: у донора не выявлены мутации генов, ответственные за развитие аГУС у реципиента; имеется возможность применять экулизумаб; пара донор/реципиент хорошо информирована о возможных рисках [4, 8, 11]. Понятно, что если возможный реципиент и родственник донор имеют общие мутации, имеется высокий риск как рецидива аГУС у реципиента, так и дебюта аГУС у донора после изъятия почки. Если никакие ассоциированные с аГУС мутации не выявлены у реципиента и потенциального родственного донора, следует также отказаться от родственной трансплантации, поскольку оценить риск для обоих участников трансплантационного процесса в этой ситуации невозможно.

Возможности комбинированной трансплантации почки и печени у пациентов с аГУС

Идея комбинированной трансплантации почки и печени у пациентов с аГУС, вызванным мутациями генов, кодирующих факторы регуляции комплемента, преимущественно синтезирующиеся в печени (*CFH*, *CFI*, *CFB*), состоит в том, что донорская печень будет синтезировать нормальные факторы, предотвращая рецидив аГУС. К настоящему времени выполнено более 20 комбинированных трансплантаций почки и печени у

Таблица 1

Дифференциальная диагностика ТМА у пациентов с трансплантированной почкой

Показатель	ТМА <i>de novo</i>	Рецидив аГУС
ГУС/ТМА в анамнезе	Нет	Да
Системность поражения	Нет	Характерно
Тяжесть клинической картины	Умеренная	Выраженная
Начало	Постепенное	Внезапное
Тяжесть гематологических симптомов	Легкая	Тяжелая
Обратимость	Да	Нет (потеря трансплантата)

Примечание. Адаптировано по: J. Zuber, J.M. Campistol [8, 11]. ТМА – тромботическая микроангиопатия, аГУС – атипичный гемолитико-уремический синдром.

пациентов с аГУС и мутациями циркулирующих факторов, однако первые пять реципиентов (не получивших специфического лечения – плазмотерапии или экулизумаба) погибли, в том числе трое больных – от комплемент-опосредованного коагуляционного некроза трансплантата печени [33, 34]. Оказалось, что даже у пациентов без аГУС при трансплантации печени после реперфузии органа наблюдается выраженная активация комплемента преимущественно по альтернативному пути [35], а в условиях выраженного дефицита регуляторов комплемента развивается необратимое комплемент-опосредованное поражение трансплантационной печени, так как донорская печень не успевает выработать достаточное количество нормальных белков – регуляторов комплемента. В последующем при комбинированной трансплантации почки и печени у пациентов аГУС начали профилактически использовать плазмотерапию, низкомолекулярные гепарины и аспирин, а позже – экулизумаб, что позволило значительно улучшить результаты таких операций [36–38]. Тем не менее, комбинированная трансплантация почки и печени при аГУС остается операцией повышенного риска, и с появлением новых возможностей профилактики рецидива аГУС после ТП круг показаний к комбинированной трансплантации значительно сузился. В настоящее время комбинированная трансплантация печени и почки может быть рекомендована как лечение второй линии отдельным пациентам с аГУС. Изолированная трансплантация печени с целью предотвращения рецидивов аГУС пациентам, имеющим сохранную функцию почек, не рекомендуется из-за того, что риск постоянной иммуносупрессивной терапии превышает риск применения экулизумаба [11].

Лечение и профилактика рецидива аГУС после трансплантации почки

Пациентам с аГУС выполнять ТП без специфической профилактики можно только при низком риске рецидива, а именно: при изолированной мутации MCP (без дополнительных мутаций), при мутации DGKE, в случае нулевого титра анти-CFH-антител при антительном аГУС [8, 11]. При высоком и среднем риске рецидива необходимо проведение специфической профилактики.

В качестве профилактики ранее использовалась плазмотерапия, в ряде случаев успешно [11]. Однако лечение свежезамороженной плазмой не всегда предотвращает рецидив аГУС, нередко ТМА развивается при урежении сеансов ПО, а качество жизни страдает практически всегда из-

за необходимости сохранения постоянного сосудистого доступа и зависимости от ПО [4–6, 39]. К настоящему времени накоплен позитивный опыт профилактического опыта применения экулизумаба для предотвращения рецидива аГУС после ТП, позволяющий считать изолированную ренальную трансплантацию в сочетании с использованием данного препарата эффективным и безопасным методом лечения пациентов с тХПН в исходе аГУС [4, 11, 40–42]. Результаты профилактического применения экулизумаба после ТП у наиболее крупной группы пациентов с аГУС недавно были опубликованы J. Zuber и соавт.: из 9 пациентов у 8 был достигнут благоприятный исход без рецидивов заболевания [43]. Первое введение экулизумаба должно быть выполнено не позже чем за 1 ч до реперфузии трансплантационной почки, а второе – в первые сутки после ТП [43]. Однократная доза для взрослых составляет 900 мг, а у детей – рассчитывается в соответствии с массой тела. Последующие введения осуществляются 1 раз в неделю не менее 1 мес с последующим переходом на стандартный режим введения 1 раз в 2 нед (в дозе 1200 мг для взрослых) по индивидуальному плану. Оптимальная общая продолжительность применения экулизумаба после ТП пока не определена, но однозначно не рекомендуется однократное применение препарата или лечение коротким курсом [11].

Лечение уже развившегося рецидива аГУС представляет собой непростую задачу и является urgentной клинической проблемой. Ранее единственным методом лечения посттрансплантационного рецидива была плазмотерапия, но при использовании ПО далеко не всегда удается сохранить функционирующий трансплантат. Более того, на основании ретроспективного анализа группы, включавшей 44 пациента с посттрансплантационным рецидивом из французского регистра аГУС (33 получали плазмотерапию, а 11 – не получали), было показано, что проведение ПО/инфузий плазмы не улучшало выживаемость трансплантатов. Этот показатель составил через 5 лет менее 50% – как у получавших лечение свежезамороженной плазмой, так и у не получавших плазмотерапию [6]. Группой французских исследователей для лечения рецидива аГУС после ТП у пациентов с отягощенным трансплантационным анамнезом (у 9 из 13 больных в прошлом 14 трансплантатов были потеряны из-за рецидива, а 2 – из-за тромбоза сосудов) был успешно применен экулизумаб [43]. После лечения экулизумабом у всех 13 пациентов был получен полный гематологический ответ, 11

из 13 больных (84,6%) сохранили функционирующий РТ. Необходимо обратить внимание, что у 2 реципиентов, у которых трансплантат утратил функцию, было выполнено только одно введение экулизумаба. К настоящему времени появились и другие публикации, свидетельствующие об эффективности экулизумаба в лечении посттрансплантационного рецидива аГУС или аГУС *de novo* после ТП, в том числе – при плазморезистентности [44–46]. Лечение посттрансплантационного рецидива аГУС экулизумабом необходимо начинать как можно раньше, поскольку даже при относительно непродолжительной задержке старта терапии (более 4 нед с начала рецидива) уже не всегда удастся полностью восстановить функцию ренального трансплантата [43].

Профилактика инфекционных осложнений и принципы защиты эндотелия при трансплантации почки у пациентов с аГУС

Сочетанная терапия экулизумабом, блокирующим С5-компонент комплемента, и иммуносупрессантами, традиционно применяющимися после ТП (ингибиторами кальцинейрина, микофенолатами и кортикостероидами), закономерно вызывает опасение повышения частоты инфекционных осложнений. Однако блокада С5 нарушает формирование мембраноатакующего комплекса, но не препятствует С3-зависимой опсонизации микроорганизмов, поэтому общая частота бактериальных и грибковых инфекций после ТП у пациентов с аГУС, получающих экулизумаб, не возрастает [4]. В то же время, имеется значимое повышение риска менингококкового менингита и инфекций, вызванных пневмококком и гемофильной палочкой, что характерно для любых пациентов, получающих экулизумаб. Поэтому до ТП обязательна вакцинация тетравалентной вакциной против менингококка (А, С, Y, W135), а также вакцинация против пневмококковой и гемофильной инфекции не только у детей, но и у взрослых пациентов [4, 47]. Некоторые авторы рекомендуют контролировать в динамике титр защитных антител против менингококка [48]. Ежедневная антибактериальная профилактика менингита у больных после ТП не используется рутинно, но ее проведение возможно у отдельных пациентов с крайне высоким риском менингококковой инфекции. Безусловно, сам реципиент и его родственники должны быть информированы о симптомах менингококкового менингита и порядке действий в случае возникновения таких симптомов.

Особое внимание следует уделять также профилактике вирусных инфекций у пациентов с

аГУС после ТП, особенно герпес-вирусных инфекций (цитомегаловирусная инфекция, простой и опоясывающий герпес, инфекция, вызванная вирусом Эпштейна–Барр) и гриппа, поскольку вирусные инфекции являются важнейшим триггером ТМА. С целью предотвращения цитомегаловирусной инфекции применяется профилактический прием валганцикловира в течение 3–6 мес, а для профилактики гриппа – сезонная вакцинация только инактивированными вакцинами (любые живые ослабленные вакцины противопоказаны пациентам с трансплантированными органами) [49].

Для минимизации эндотелиального повреждения у пациентов с аГУС при ТП рекомендуется избегать ситуаций, потенциально способствующих поражению эндотелия: трансплантации при положительной перекрестной пробе (даже виртуальной), при наличии предсуществующих («панель-реактивных») анти-HLA-антител, применения высоких доз ингибиторов кальцинейрина, использования сочетания ингибиторов кальцинейрина и mTOR-ингибиторов [11].

Заключение

Таким образом, ТП, до недавнего времени считавшаяся противопоказанной пациентам с аГУС, благодаря новым подходам к подбору пары донор–реципиент, оценке риска рецидива аГУС после трансплантации, профилактике и лечению рецидивов ТМА в посттрансплантационном периоде стала эффективным и относительно безопасным методом лечения тХПН у этой категории больных. Важнейшую роль в улучшении результатов ТП при аГУС играет предтрансплантационное генетическое обследование потенциального реципиента и донора (если планируется трансплантация от живого родственного донора), которое позволяет адекватно оценить риск рецидива аГУС после ТП и безопасность изъятия почки у родственного донора. В случае антительного аГУС, помимо генетического обследования, при подготовке к трансплантации необходим мониторинг титра антител к фактору Н. Применение экулизумаба – препарата моноклональных антител против С5-компонента комплемента – для профилактики посттрансплантационного рецидива аГУС у пациентов, имеющих высокий и средний риск рецидива, а также максимально раннее начало лечения экулизумабом развившегося рецидива аГУС, при условии тщательной профилактики инфекционных осложнений и соблюдении принципов эндотелиопротекции позволяет добиться хороших показателей выживаемости реципиентов и ренальных трансплантатов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Constantinescu AR, Bitzan M, Weiss LS et al. Non-entropathic hemolytic uremic syndrome: causes and short-term course. *Am J Kidney Dis* 2004;43: 976–982. doi: 10.1053/j.ajkd.2004.02.010
2. Sullivan M, Erlic Z, Hoffmann MM et al. Epidemiological approach to identifying genetic predispositions for atypical hemolytic uremic syndrome. *Ann Hum Genet* 2010;74:17–26. doi: 10.1111/j.1469-1809.2009.00554.x
3. Loirat C, Fremeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:60. doi: 10.1186/1750-1172-6-60
4. Zuber J, Fakhouri F, Roumenina LT et al. Use of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopathies. *Nat Rev Nephrol* 2012;8(11):643–657. doi: 10.1038/nrneph.2012.214
5. Davin JC, Buter N, Groothoff J et al. Prophylactic plasma exchange in CD46-associated atypical haemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009;24(9):1757–1760. doi: 10.1007/s00467-009-1188-8
6. 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(3):663–675. doi: 10.1111/ajt.12077
7. Davin JC, van de Kar N. Advances and challenges in the management of complement-mediated thrombotic microangiopathies. *Ther Adv Hematol* 2015;6(4): 171–185. doi: 10.1177/2040620715577613
8. Campistol JM, Arias M, Ariceta G et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrologia* 2015;35(5):421–447. doi: 10.1016/j.nefro.2015.07.005
9. Козловская НЛ, Прокопенко ЕИ, Эмирова ХМ, Серикова СЮ. Клинические рекомендации по диагностике и лечению атипичного гемолитико-уремического синдрома. *Нефрология и диализ* 2015;17(3): 242–264 [Kozlovskaya NL, Prokopenko EI, Emirova KhM, Serikova SYu. Klinicheskije rekomendacii po diagnostike i lecheniju atipichnogo gemolitiko-uremicheskogo sindroma. *Nefrologija i dializ* 2015;17(3): 242–264]
10. Ferraris JR, Ramirez JA, Ruiz S et al. Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome: absence of recurrence after renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 2002;17(10):809–814. doi: 10.1007/s00467-002-0936-9
11. 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
12. Sellier-Leclerc AL, Fremeaux-Bacchi V, Dragon-Durey MA et al. Differential impact of complement mutations on clinical characteristics in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(8): 2392–2400. doi: 10.1681/ASN.2006080811
13. Raedler H, Heeger PS. Complement regulation of T-cell alloimmunity. *Curr Opin Organ Transplant* 2011;16(1):54–60. doi: 10.1097/MOT.0b013e3283425419
14. Ažukaitis K, Loirat C, Malina M et al. Macrovascular involvement in a child with atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2014; 29(7):1273–1277. doi: 10.1007/s00467-013-2713-3
15. Licht C, Ardissino G, Ariceta G et al. 1.The global aHUS registry: methodology and initial patient characteristics. *BMC Nephrol* 2015;16:207. doi: 10.1186/s12882-015-0195-1
16. 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;5:1844–1859. doi: 10.2215/CJN.02210310
17. Zuber J, le Quintrec M, Sberro-Soussan R et al. New insights into postrenal transplant hemolytic uremic syndrome. *Nat Rev Nephrol* 2011;7:23–35. doi: 10.1038/nrneph.2010.155
18. Venables JP, 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
19. Roumenina LT, Jablonski M, Hue C et al. Hyperfunctional C3 convertase leads to complement deposition on endothelial cells and contributes to atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2009; 114:2837–2845. doi: 10.1182/blood-2009-01-197640
20. Goicoechea de Jorge E, Harris CL, Esparza-Gordillo J et al. Gain-of-function mutations in complement factor B are associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:240–245. doi: 10.1073/pnas.0603420103
21. 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;1:88–99. doi: 10.2215/CJN.00050505
22. Loirat C, Fremeaux-Bacchi V. Hemolytic uremic syndrome recurrence after renal transplantation. *Pediatr Transplant* 2008;12: 619–629. doi: 10.1111/j.1399-3046.2008.00910
23. Le Quintrec M, Zuber J, Noel LH et al. Anti-factor H autoantibodies in a fifth renal transplant recipient with atypical hemolytic and uremic syndrome. *Am J Transplant* 2009;9:1223–1229. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02586
24. Dragon-Durey MA, Sethi SK, Bagga A et al. Clinical features of anti-factor H autoantibody-associated hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:2180–2187. doi: 10.1681/ASN.2010030315
25. van Werkhoven MB, Damman J, van Dijk MC et al. Complement mediated renal inflammation induced by donor brain death: role of renal C5a-C5aR interaction. *Am J Transplant* 2013;13(4): 875–882. doi: 10.1111/ajt.12130
26. Błogowski W, Dołęgowska B, Sałata D et al. Clinical analysis of perioperative complement activity during ischemia/reperfusion injury following renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7(11):1843–1851. doi: 10.2215/CJN.02200312
27. Naesens M, Kuypers DR, Sarwal M. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(2):481–508. doi: 10.2215/CJN.04800908
28. Lovric S, Kielstein JT, Kayser D et al. Combination of everolimus with calcineurin inhibitor medication resulted in post-transplant haemolytic uraemic syndrome in lung transplant recipients--a case series. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(9):3032–3038. doi: 10.1093/ndt/gfq842
29. Noone D, Al-Matrafi J, Tinkam K et al. Antibody mediated rejection associated with complement factor h-related protein 3/1 deficiency successfully treated with eculizumab. *Am J Transplant* 2012;12(9):2546–2553. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04124
30. Le Quintrec M, Lionet A, Kamar N et al. Complement mutation-associated de novo thrombotic microangiopathy following kidney transplantation. *Am J Transplant* 2008;8(8):1694–1701. doi: 10.1111/j.1600-6143.2008.02297
31. Wilson CH, Brown AL, White SA et al. Successful treatment of de novo posttransplant thrombotic microangiopathy with eculizumab. *Transplantation* 2011;92(8):e42–43. doi: 10.1097/TP.0b013e318230c0bd
32. Bruneau S, Néel M, Roumenina LT et al. Loss of DGK induces endothelial cell activation and death independently of complement activation. *Blood* 2015;125(6):1038–1046. doi: 10.1182/blood-2014-06-579953
33. 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
34. Saland JM, 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
35. Koskinen AR, 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
36. Saland JM, Shneider BL, Bromberg JS et al. Successful split liver-kidney transplant for factor H associated hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:201–206. doi: 10.2215/CJN.02170508
37. Wilson C, Torpey N, Jaques B et al. Successful simultaneous liver-kidney transplant in an adult with atypical hemo-

lytic uremic syndrome associated with a mutation in complement factor H. *Am J Kidney Dis* 2011;58(1):109-112. doi: 10.1053/j.ajkd.2011.04.008

38. Tran H, Chaudhuri A, Concepcion W, Grimm PC. 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

39. Chatelet V, Frémeaux-Bacchi V, Lobbedez T et al. Safety and long-term efficacy of eculizumab in a renal transplant patient with recurrent atypical hemolytic-uremic syndrome. *Am J Transplant* 2009;9(11):2644-2645. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02817

40. Zimmerhackl LB, Hofer J, Cortina G et al. Prophylactic eculizumab after renal transplantation in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2010;362(18):1746-1748. doi: 10.1056/NEJMc1001060

41. Weitz M, Amon O, Bassler D et al. Prophylactic eculizumab prior to kidney transplantation for atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2011;26(8):1325-1329. doi: 10.1007/s00467-011-1879-9

42. Román-Ortiz E, Mendizabal Oteiza S, Pinto S et al. Eculizumab long-term therapy for pediatric renal transplant in aHUS with CFH/CFHR1 hybrid gene. *Pediatr Nephrol* 2014;29(1):149-153. doi: 10.1007/s00467-013-2591-8

43. Zuber J, Le Quintrec M, Krid S et al. Eculizumab for atypical hemolytic uremic syndrome recurrence in renal transplantation. *Am J Transplant* 2012;12(12):3337-3354. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04252

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

45. Broeders EN, Stordeur P, Rorive S, Dahan K. A 'silent', new polymorphism of factor H and apparent de novo atypical haemolytic uraemic syndrome after kidney transplantation. *BMJ Case Rep* 2014 Dec 23;2014. pii: bcr2014207630. doi: 10.1136/bcr-2014-207630

46. Teixeira CI, Mota RG, Afonso BG et al. Use of Eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome after renal transplantation. *J Bras Nefrol* 2015;37(1):127-130. doi: 10.5935/0101-2800.20150018

47. Struijk GH, Bouts AH, Rijkers GT et al. Meningococcal sepsis complicating eculizumab treatment despite prior vaccination. *Am J Transplant* 2013;13(3):819-820. doi: 10.1111/ajt.12032

48. Zlamy M, Hofer J, Elias J, Vogel U. Immunogenicity of meningococcus C vaccination in a patient with atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) on eculizumab therapy. *Pediatr Transplant* 2012;16(6):E246-250. doi: 10.1111/j.1399-3046.2011.01585.x

49. Прокопенко ЕИ, Мойсюк ЯГ. Профилактика и лечение инфекционных осложнений у реципиентов солидных органов. В: Готье СВ, Мойсюк АГ, ред. *Трансплантология. Фармакотерапия без ошибок*. Е-нот, М., 2014: 257-380 [Prokopenko EI, Moysyuk Ya.G. Profilaktika i lechenije infekcionny'kh oslozhenenii' u retsipientov solidny'kh organov. V: Got'e SV, Moisiuk AG, red. *Transplantologija. Farmakoterapija bez oshibok*. E-noto, M., 2014: 257-380]

Сведения об авторах:

Прокопенко Елена Ивановна, д.м.н.

129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2. Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, факультет усовершенствования врачей, кафедра трансплантологии, нефрологии и искусственных органов. Тел.: (495)684-57-91; e-mail: renalnephron@gmail.com

Elena I. Prokopenko MD PhD

Affiliations: 129110 Russia, Moscow, Shchepkin st., 61/2. M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Postgraduate Medical Faculty, Department of transplantology, nephrology and artificial organs. Phone: (495)6845791; e-mail: renalnephron@gmail.com

Ватазин Андрей Владимирович, д.м.н., профессор

129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2. Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, факультет усовершенствования врачей, кафедра трансплантологии, нефрологии и искусственных органов. Тел.: (495)684-54-53; e-mail: vatazin@yandex.ru

Prof. Andrey V. Vatazin MD PhD

Affiliations: 129110 Russia, Moscow, Shchepkin st., 61/2. M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Postgraduate Medical Faculty, Department of transplantology, nephrology and artificial organs. Phone: (495)6845453; e-mail: vatazin@yandex.ru

Щербакова Евгения Оттовна, к.м.н.

129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2. Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, факультет усовершенствования врачей, кафедра трансплантологии, нефрологии и искусственных органов. Тел.: (495)684-57-91; e-mail: eottovna@yandex.ru

Evgenia O. Shcherbakova MD PhD

Affiliations: 129110 Russia, Moscow, Shchepkin st., 61/2. M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Postgraduate Medical Faculty, Department of transplantology, nephrology and artificial organs. Phone: (495)6845791; e-mail: eottovna@yandex.ru

Конфликт интересов:

Прокопенко Е.И. является лектором образовательной программы компании «Алексин».

Остальные авторы не имеют конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 03.05.2016 г.

Принята в печать: 12.09.2016 г.