

DOI: 10.15825/1995-1191-2020-2-132-138

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧКИ С ПРИМЕНЕНИЕМ КОМПЛЕМЕНТ-БЛОКИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТКИ, СТРАДАЮЩЕЙ АТИПИЧНЫМ ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ, АССОЦИИРОВАННЫМ С АНТИТЕЛАМИ К ФАКТОРУ Н: УСПЕШНОЕ ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ РЕЦИДИВА ОСНОВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

Е.И. Прокопенко¹, С.А. Пасов¹, А.В. Ватазин¹, А.Я. Цалман¹, Т.Е. Панкратенко^{1, 2}, Г.А. Генералова²

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», Москва, Российская Федерация

² ГБУЗ «Детская городская клиническая больница святого Владимира Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) – орфанное комплемент-опосредованное заболевание, относящееся к группе тромботических микроангиопатий (ТМА), нередко рецидивирующее после трансплантации почки (ТП). Ранее ТП считалась противопоказанной и у детей, и у взрослых пациентов с аГУС из-за высокой (до 50% и выше) частоты ранних потерь трансплантатов, связанных с рецидивами ТМА после трансплантации. Введение в клиническую практику специфической комплемент-блокирующей терапии улучшило исходы у пациентов с аГУС и позволило существенно снизить риск посттрансплантационных рецидивов основного заболевания. В статье приводится описание клинического наблюдения 20-летней пациентки с аГУС, ассоциированным с антителами к основному регулятору активности комплемента – фактору Н, которой была выполнена ТП с профилактическим использованием экулизумаба. В послеоперационном периоде у больной развился некроз мочеточника трансплантированной почки, потребовавший выполнения реконструктивной операции, а затем пиелонефрит трансплантата. Несмотря на послеоперационные осложнения, которые с высокой вероятностью были способны вызвать неконтролируемую активацию комплемента, рецидива ТМА удалось избежать благодаря своевременному их лечению и профилактическому применению комплемент-блокирующей терапии.

Ключевые слова: атипичный гемолитико-уремический синдром, экулизумаб, трансплантация почки, комплемент-активирующие состояния.

Для корреспонденции: Прокопенко Елена Ивановна. Адрес: 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2. Тел. (495) 684-57-91. E-mail: renalnephron@gmail.com

Corresponding author: Elena Prokopenko. Address: 61/2, Shchepkina str., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel. (495) 684-57-91. E-mail: renalnephron@gmail.com

KIDNEY TRANSPLANTATION USING COMPLEMENT INHIBITOR IN A PATIENT SUFFERING FROM ATYPICAL HEMOLYTIC-UREMIC SYNDROME ASSOCIATED WITH FACTOR H ANTIBODIES: SUCCESSFUL PREVENTION OF RECURRENCE OF THE UNDERLYING DISEASE

E.I. Prokopenko¹, S.A. Pasov¹, A.V. Vatazin¹, A.Ya. Tsalman¹, T.E. Pankratenko^{1, 2}, G.A. Generalova²

¹ Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russian Federation

² St. Vladimir Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

Atypical hemolytic-uremic syndrome (aHUS) is an extremely rare complement-mediated disease that belongs to the group of thrombotic microangiopathies (TMA). It often reoccurs after kidney transplantation (KT). Previously, KT was considered contraindicated in both children and adults with aHUS due to high (up to 50% and above) incidence of early graft loss associated with post-transplant recurrent TMA. Introduction of specific complement inhibitor therapy into clinical practice has improved outcomes in patients with aHUS and has significantly reduced the risk of post-transplant recurrence of underlying disease. We describe the clinical observation of a 20-year-old female patient with aHUS associated with antibodies to factor H, a major regulator of complement activation. The patient underwent KT and eculizumab was used for prophylactic purposes. In the postoperative period, the patient developed ureteral necrosis that required reconstructive surgery, followed by graft pyelonephritis. Despite postoperative complications, which were highly likely to trigger uncontrolled complement activation, TMA recurrence was avoided due to early treatment of the complications and prophylactic use of complement inhibitor therapy.

Keywords: atypical hemolytic-uremic syndrome, eculizumab, kidney transplantation, complement-activating conditions.

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) – ультраредкое заболевание, относящееся к группе тромботических микроангиопатий (ТМА), нередко рецидивирующее, в том числе после трансплантации почки (ТП) [1–3]. Развитие аГУС обусловлено чрезмерной активацией альтернативного пути комплемента на поверхности клеток в микроциркуляторном русле, связанной с генетическими факторами (мутациями генов, кодирующих белки-регуляторы комплемента) или с появлением антител к важнейшему регулятору активности комплемента – фактору H [4, 5]. Клинически заболевание проявляется тромбоцитопенией, неиммунной микроангиопатической гемолитической анемией и поражением органов мишеней, прежде всего почек, и имеет неблагоприятный прогноз. Пациенты с аГУС, вызванным мутациями генов фактора H (*CFH*), фактора I (*CFI*), фактора В (*CFB*), С3-компонента комплемента или тромбомодулина (*THBD*), при несвоевременной диагностике и/или отсутствии специфического лечения более чем в 50% случаев достигают пятой стадии хронической болезни почек (ХБП) или погибают в первые 3–5 лет от дебюта заболевания [6].

До недавнего времени основным лечением аГУС была плазмотерапия в режиме плазмообмена и/или инфузий свежемороженой плазмы, при антительном аГУС – в сочетании с иммуносупрессией, однако

эффективность данного вида терапии была недостаточной. Новый этап в лечении аГУС открыло появление специфического комплемент-блокирующего препарата экулизумаба, представляющего собой моноклональные антитела против С5-компонента комплемента. Применение экулизумаба способствовало улучшению исходов у пациентов с аГУС, в том числе с аГУС, ассоциированным с антителами к фактору H [7–9].

Несмотря на достижения последних лет в лечении аГУС, у части пациентов с этим заболеванием развивается ХБП 5-й стадии, что требует проведения заместительной почечной терапии. Ранее, до появления комплемент-блокирующей терапии и введения в клиническую практику принципов посттрансплантационной профилактики, ТП считалась противопоказанной и у детей, и у взрослых пациентов с аГУС из-за высокой частоты (до 50% и выше) ранних потерь трансплантатов, связанных с рецидивами ТМА после трансплантации [10, 11]. Развитию рецидива аГУС способствует целый ряд факторов перитрансплантационного периода, способствующих активации комплемента и повреждению эндотелия: ишемически-реперфузионное повреждение, гуморальное отторжение трансплантата, токсичность ингибиторов кальциневрина и mTOR-ингибиторов в случае превышения терапевтических концентраций

в крови, инфекционные осложнения, в том числе активная цитомегаловирусная инфекция [12]. Хирургические осложнения, повторные оперативные вмешательства также могут служить триггерами рецидива аГУС после ТП. Тем не менее основным фактором, определяющим развитие рецидива ТМА после трансплантации, считается генетический профиль системы комплемента, и именно поэтому он используется для стратификации риска рецидивов [10].

Риск рецидива аГУС после ТП расценивается как высокий при наличии предшествующего раннего рецидива у пациента или его родственников, мутаций генов *C3* и *CFB*, выявлении патогенных мутаций других генов, вовлеченных в развитие аГУС; средний – при изолированной мутации *CFI*, низком уровне антител к фактору Н, отсутствии идентифицированных мутаций или при выявлении мутации с неизвестным эффектом; низкий – при изолированной мутации *MCP* или длительном периоде негативных анти-СФН антител [13]. По современным представлениям, пациентам с аГУС, имеющим высокий и средний риск рецидива, при выполнении ТП должна проводиться профилактика экулизумабом, которая уже показала высокую эффективность в предотвращении посттрансплантационной ТМА, в том числе при повторных операциях [2, 13–15]. У реципиентов, не получавших профилактической комплемент-блокирующей терапии, экулизумаб может быть успешно использован в качестве «терапии спасения» при уже развившемся посттрансплантационном рецидиве аГУС [16]. Очень сложным и еще не решенным является вопрос о возможности и сроках отмены экулизумаба после ТП, поскольку время возникновения и тяжесть рецидива после прекращения блокирования комплемента у больных аГУС непредсказуемы, а для принятия решения об отмене препарата требуется более точная стратификация риска и эффективные стратегии мониторинга, которые пока не разработаны [17]. Пациенты с высоким риском рецидива, особенно потерявшие первый ренальный трансплантат из-за рецидива аГУС, не являются кандидатами на отмену комплемент-блокирующего лечения. Представляем собственное клиническое наблюдение ТП у пациентки с антительным аГУС.

Пациентка Л., 1997 г. рождения, заболела в июне 2003 г. (в возрасте 5,5 года), когда после перенесенной ангины развилась анемия, тромбоцитопения, острое повреждение почек (ОПП). В июле 2003 г. девочка была госпитализирована в тяжелом состоянии в реанимационное отделение Центра гравитационной хирургии крови и гемодиализа Детской городской клинической больницы святого Владимира (г. Москва). Диагностирован аГУС, проводилась интенсивная терапия, повторные сеансы гемодиализации и плазмафереза. На фоне лечения была

достигнута неполная клинико-лабораторная ремиссия, уровень креатинина сыворотки снизился до 170–180 мкмоль/л. Через 1,5 мес., в сентябре 2003 г., развился повторный эпизод ТМА, потребовавший проведения плазматерапии (плазмаферез и инфузии свежезамороженной плазмы).

На протяжении последующих 10 лет девочка наблюдалась у нефролога с СКФ 44–48 мл/мин/1,73 м², при этом постоянно регистрировалась анемия с уровнем гемоглобина 90–100 г/л и тромбоцитопения (количество тромбоцитов 100–180 × 10⁹/л). Постепенно сформировалась стойкая артериальная гипертензия, уровень АД повышался до 160/85 мм рт. ст. С целью коррекции АД и нефропротекции пациентка длительно получала ингибиторы АПФ. Уровень СКФ в течение этого времени оставался стабильным, однако в 2013–2015 гг. началось относительно быстрое снижение клиренса креатинина – с 45 до 25 мл/мин/1,73 м² за 2 года.

В мае 2015 г., через 12 лет после дебюта заболевания, пациентка была повторно госпитализирована в Центр гравитационной хирургии крови и гемодиализа ДГКБ св. Владимира. Для исключения тромбоцитарной тромбоцитопенической пурпуры исследована активность металлопротеиназы ADAMTS13 в плазме крови, которая составила 78% от уровня активности данного фермента в контрольной плазме. Гемолитическая активность комплемента оказалась повышенной – СН50 – 1:256. Поскольку появилась возможность проведения в России данного исследования, у больной впервые был определен уровень антител к фактору Н, составивший 1041% от соответствующего показателя в контрольной сыворотке, полученной при смешивании образцов сыворотки здоровых доноров. Исследование было проведено повторно через 3,5 мес.: уровень антител к фактору Н соответствовал 1975%. Таким образом, подтвержден антительный характер аГУС.

В сентябре 2015 г. была проведена нефробиопсия. Выявлены выраженные склеротические изменения клубочков и канальцев на фоне дисплазии почек и специфические изменения артерий – гипертрофия мышечного слоя артериол, мукоидное набухание и склероз интимы. Заключение по морфологическому исследованию почечной ткани: фокальный глобальный и сегментарный гломерулосклероз, вероятнее всего, вторичный. Кистозная дисплазия почек. Комментарий: изменения сосудов малого калибра не противоречат диагнозу аГУС (рис. 1, 2).

С учетом достаточно быстрого снижения почечной функции, наличия признаков микроангиопатической гемолитической анемии принято решение с целью купирования активности ТМА, торможения прогрессирования ХБП начать таргетную комплемент-блокирующую терапию препаратом экулизумаб. В октябре 2015 г. пациентка достигла 18-лет-

него возраста и перешла под наблюдение нефрологов МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. После вакцинации против менингококковой инфекции в ноябре 2015 г. начато введение экулизумаба по общепринятой для взрослых схеме: 4 введения по 900 мг с интервалом 7 дней, пятое введение через неделю в дозе 1200 мг и далее по 1200 мг с интервалом 2 недели. На фоне лечения впервые за много лет наблюдения отмечено исчезновение анемии и нормализация уровня тромбоцитов: в декабре 2015 г. гемоглобин 125 г/л, эритроциты $4,6 \times 10^{12}/л$, гематокрит 0,38, тромбоциты $210 \times 10^9/л$, однако сохранялись признаки серьезного поражения почек со снижением почечной функции – суточная протеинурия 4,36 г, мочевины сыворотки 15,8 ммоль/л, креатинин 330 мкмоль/л, СКФ в пробе Реберга 20,5 мл/мин. Была продолжена комплемент-блокирующая терапия, к сожалению, с перерывами из-за перебоев с получением препарата.

В связи с дальнейшим постепенным снижением СКФ до 14–15 мл/мин/1,73 м² в октябре 2016 г. в плановом порядке была сформирована артериовенозная фистула. В декабре 2016 – январе 2017 г. пациентка перенесла тяжелую острую респираторную вирусную инфекцию, спровоцировавшую срыв остаточной функции почек с быстрым ростом сывороточного креатинина до 700 мкмоль/л, мочевины – до 35 ммоль/л, в связи с чем в январе 2017 г. было начато лечение программным гемодиализом. Экстраренальных проявлений аГУС не было, и терапия экулизумабом была прекращена. Через 6 мес. после начала диализного лечения пациентка была включена в лист ожидания трансплантации почки.

14.12.2017 г. была выполнена пересадка почки от донора со смертью мозга. Поскольку риск рецидива аГУС в посттрансплантационном периоде расценен как высокий (ранний рецидив ТМА в анамнезе, персистирующие высокие титры антител к фактору H), начато профилактическое введение экулизумаба. Первое введение препарата в дозе 900 мг выполнено за 4 часа до реперфузии донорского органа, второе введение также в дозе 900 мг – в первые сутки после ТП (через 12 часов после реперфузии),

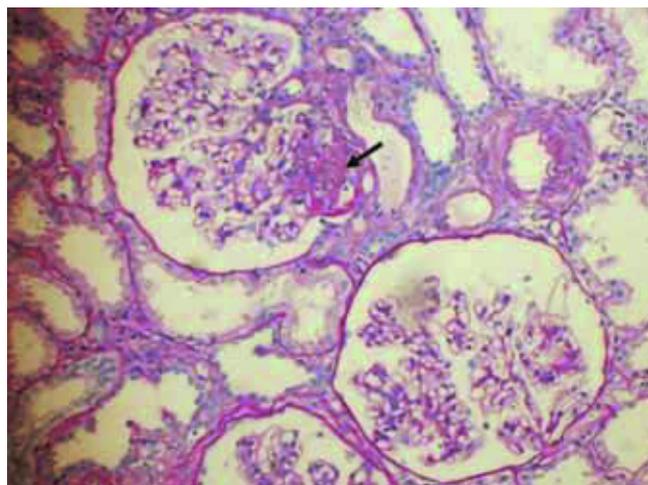


Рис. 1. Биоптат нативной почки: клубочек с сегментарным склерозом (стрелка) и без пролиферативных изменений. PAS*100

Fig. 1. Biopsy of the native kidney: the glomerulus with segmental sclerosis (arrow) and no proliferative lesions. PAS*100

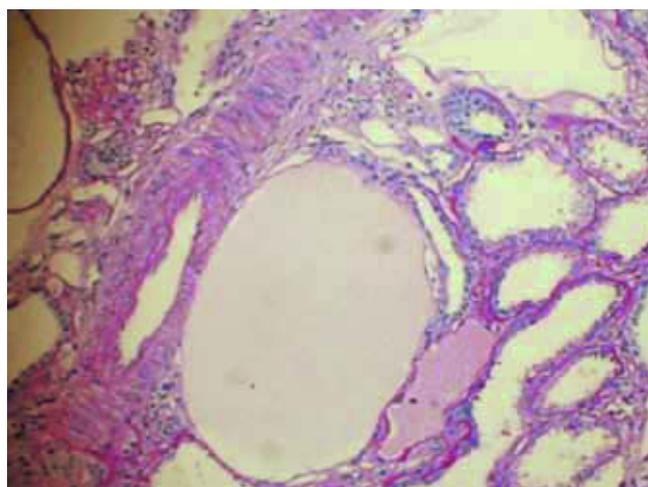


Рис. 2. Биоптат нативной почки: микрокистозная трансформация канальца. Артерия малого калибра без особенностей. PAS*100

Fig. 2. Biopsy of the native kidney: microcystic transformation of tubulus. A small artery is unremarkable. PAS*100



Рис. 3. Схема профилактического применения экулизумаба при трансплантации почки у пациентки с атипичным гемолитико-уремическим синдромом. ТП – трансплантация почки

Fig. 3. Scheme of prophylactic use of eculizumab for kidney transplantation in a patient with atypical hemolytic-uremic syndrome

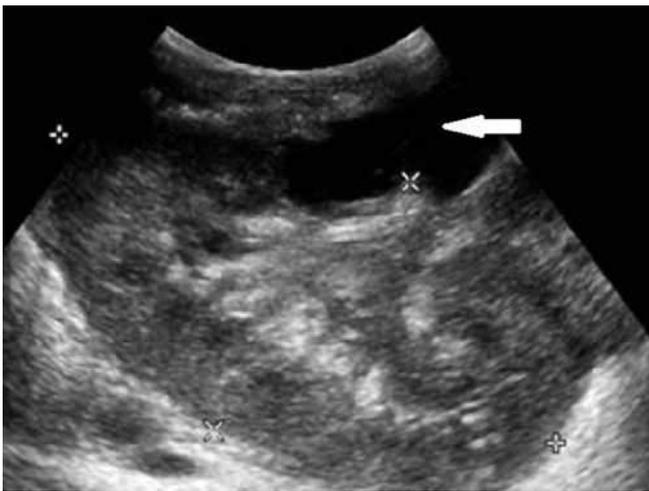


Рис. 4. Ультразвуковая картина ренального трансплантата: мочевого затек (стрелка)

Fig. 4. Ultrasonogram of the renal transplant: urinary leakage (arrow)

затем еще 4 введения с интервалом 7 дней по 900 мг (на 8, 15, 22 и 29-е сутки после трансплантации), затем 1200 мг в 35-е сутки, и в дальнейшем по 1200 мг с интервалом 2 недели (рис. 3).

Иммуносупрессия включала индукцию базиликсимабом в 0-й и 4-й день после ТП, введение метилпреднизолона 500 мг на операционном столе, использование перорально такролимуса для однократного приема в начальной дозе 0,15 мг/кг/сут, мофетилла микофенолата 2 г/сут (снижение до 1 г/сут через 2 недели после операции), преднизолона 30 мг/сут с постепенным снижением дозы. Профилактика инфекционных осложнений осуществлялась антибиотиком из группы цефалоспоринов, валганцикловиром с 10-го дня после ТП, триметопримом-сульфаметоксазолом.

Функция трансплантированной почки была первичной: с первых суток после ТП диурез превысил 2 л, через 3 дня уровень креатинина сыворотки составлял 170 мкмоль/л, через 5 дней и далее – 70–80 мкмоль/л. В раннем послеоперационном периоде показатели гемоглобина – 86–102 г/л, тромбоцитов – $139–228 \times 10^9/л$, суточной протеинурии – 0,16–0,25 г. Концентрация такролимуса в крови достаточно стабильна – 12,6–6,8–9,3–7,8–6,2–7,9 нг/мл.

На 13-е сутки после ТП выполнено без технических проблем плановое удаление мочеточникового стента. Через двое суток появились боли в нижних отделах живота, снижение диуреза менее 1 л/сут, уменьшение клиренса креатинина (СКФ за 2 дня снизилась с 90 до 68 мл/мин), однако уровень креатинина вырос незначительно, с 80 до 90 мкмоль/л. При УЗИ трансплантата выявлен мочевого затек (рис. 4). Экстренно выполнена операция – ревизия послеоперационной раны, трансплантата: транс-

плантированная почка розового цвета, тургор нормальный. Мочеточник выделен на протяжении от мочевого пузыря до лоханки, бледно-серого цвета, с участками некроза. Выполнено наложение неопиелоуретероанастомоза с мочеточником собственной левой почки с использованием стента, после чего отмечено восстановление диуреза. Усугубления анемии, тромбоцитопении, роста ЛДГ не наблюдалось.

После реконструктивной операции из мочи выделялся *Enterococcus faecium* 10^5 КОЕ/мл, чувствительный к ванкомицину. Было проведено лечение этим антибиотиком, после чего моча стала стерильной. На 35-е сутки после ТП пациентка была выписана из стационара в удовлетворительном состоянии с диурезом 2,1–2,3 л/сут, нормальными показателями общего анализа мочи, суточной протеинурией 0,08 г, уровнем мочевины сыворотки 4,3 ммоль/л, креатинина 70 мкмоль/л, ЛДГ 192 Ед/л. Сохранялась послеоперационная анемия – гемоглобин колебался в пределах 86–93 г/л, однако уровень тромбоцитов оставался в пределах нормы – $199–246 \times 10^9/л$. Концентрация такролимуса в крови при выписке – 7,9 нг/мл.

На 53-е сутки пациентке выполнено плановое удаление мочеточникового стента. В день операции гемоглобин 111 г/л, тромбоциты $169 \times 10^9/л$, в общем анализе мочи лейкоциты 2–3 в п. зр., мочевины сыворотки 6,4 ммоль/л, креатинин 70 мкмоль/л. На третьи сутки после удаления стента у пациентки отмечено повышение температуры тела до 38,5 °С, помутнение мочи, лейкоцитурия. Гемоглобин сыворотки составлял 117 г/л, лейкоциты $15,8 \times 10^9/л$, но при этом отмечено снижение количества тромбоцитов до $85 \times 10^9/л$, что было расценено как возможное начало рецидива аГУС. На фоне антибактериальной терапии карбапенемами проведена очередная инфузия экулизумаба в дозе 1200 мг без осложнений. Явления пиелонефрита трансплантата были быстро купированы, уровень тромбоцитов повысился до $159–180 \times 10^9/л$ и больше не снижался. Самочувствие пациентки оставалось удовлетворительным, функция ренального трансплантата не нарушалась. Пациентка была выписана на амбулаторное лечение с нормальными клинико-биохимическими показателями и нормальной ультразвуковой картиной почечного трансплантата.

При контрольном обследовании весной 2020 г. у пациентки уровень гемоглобина 129 г/л, гематокрит 0,39, тромбоциты $253 \times 10^9/л$. В общем анализе мочи белок не обнаружен. Суточная протеинурия – 0,01 г. Уровень креатинина сыворотки 88 мкмоль/л, концентрация такролимуса в крови – 6,9 нг/мл. Эпизодов пиелонефрита трансплантата не было. Пациентка продолжает получать стандартную иммуносупрессивную терапию такролимусом, преднизолоном и препаратом из группы микофенолатов, а также

комплемент-блокирующую терапию экулизумабом в дозе 1200 мг каждые две недели.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленное наблюдение демонстрирует возможность длительного течения аГУС со сниженной, но относительно стабильной функцией почек, несмотря на продолжающуюся недостаточно контролируемую активацию системы комплемента. После первых двух явных эпизодов ТМА, патогенетическое лечение которых проводилось с помощью плазмотерапии, произошло частичное восстановление почечной функции. В дальнейшем пациентка в течение десяти лет получала только нефропротективную терапию ингибиторами АПФ, при этом СКФ сохранялась на уровне 44–48 мл/мин. Однако при этом персистировала анемия, умеренная тромбоцитопения, что косвенно подтверждает наличие постоянного субклинического микроангиопатического гемолиза. Назначение экулизумаба после начавшегося быстрого снижения функции почек способствовало улучшению гематологических показателей, но не предотвратило прогрессирование почечной недостаточности до терминальной ее стадии, что соответствует данным международных исследований о наиболее полном восстановлении почечной функции только при раннем начале таргетной терапии [18, 19].

При ТП, несмотря на самый тщательный подход к самой операции и послеоперационному ведению пациентов, невозможно полностью предотвратить превышение целевых концентраций ингибиторов кальциневрина в крови и развитие хирургических, урологических, инфекционных осложнений у части больных. При этом хорошо известно, что любое из перечисленных состояний способствует активации комплемента и может послужить триггером рецидива аГУС с нарушением функции ренального трансплантата и даже ее полной утратой, жизнеугрожающими системными проявлениями [10, 12, 20]. Мы расценили тромбоцитопению, возникшую у пациентки на фоне пиелонефрита трансплантата, как возможное начало эпизода ТМА. Конечно, тромбоцитопения могла бы быть вызвана и другими причинами – цитомегаловирусной инфекцией, передозировкой микофенолатов, сепсисом, ДВС-синдромом, применением гепарина. Но ни одного из этих состояний в тот момент у пациентки не было. На фоне пиелонефрита трансплантата в отсутствие других причин количество тромбоцитов обычно не снижается, наблюдается нормальный уровень тромбоцитов или даже тромбоцитоз. Кроме того, нормализация количества тромбоцитов была очень быстрой после очередной инфузии экулизумаба. Таким образом, использование препарата, блокирующего активацию системы комплемента, в сочетании со своевременной коррекцией осложнений (хирургической, медикаментозной)

позволяет предотвратить рецидив аГУС, что мы и наблюдали у нашей пациентки. Ни практически тотальный некроз мочеточника, ни последующий пиелонефрит трансплантата не вызвали развернутый рецидив ТМА из-за адекватного лечения, включая продолжение планового введения экулизумаба без отступлений от схемы.

Кроме профилактики и лечения рецидива аГУС после ТП описано успешное применение экулизумаба в трансплантологии для коррекции ишемически-реперфузионного повреждения, лечения анти тело-опосредованного отторжения трансплантата в комплексе с другими препаратами, предотвращения ТМА после трансплантации у пациентов с катастрофическим антифосфолипидным синдромом в анамнезе, однако эти показания пока не являются зарегистрированными, и требуются дальнейшие исследования в данном направлении [21].

Хотя иммуносупрессивная терапия может в какой-то степени служить профилактикой обострения аГУС, ассоциированного с антителами к фактору H, у нашей пациентки не рассматривается возможность прекращения комплемент-блокирующей терапии, по крайней мере, в ближайшее время, в связи с высоким риском рецидива ТМА в посттрансплантационном периоде.

Авторы выражают благодарность Е.С. Столяревич за предоставленные фотографии гистологических препаратов.

The authors thank Dr. E.S. Stolyarevich for histologic images.

Е.И. Прокопенко и Т.Е. Панкратенко участвовали в качестве лекторов образовательных программ компании «Алексон» и «Генериум». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

E.I. Prokopenko and T.E. Pankratenko had speaking engagements at educational events organized by Alexion Pharmaceuticals and Generium. The remaining authors declared no conflicts of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Loirat C, Fremeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2011; 6: 60. doi: 10.1186/1750-1172-6-60.
2. Campistol JM, Arias M, Ariceta G, Blasco M, Espinosa L, Espinosa M 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.
3. 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.* Klinicheskiye rekomendacii po diagnostike i lecheniju atipichnogo gemolitiko-uremicheskogo sindroma. *Nefrologija i dializ.* 2015; 17 (3): 242–264.
4. *Dragon-Durey MA, Sethi SK, Bagga A, Blanc C, Blouin J, Ranchin B 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.
 5. *Reusz G.* Atypical hemolytic uremic syndrome caused by primary complement defects. *Orv Hetil.* 2018; 159 (23): 929–936. doi: 10.1556/650.2018.31044.
 6. *Constantinescu AR, Bitzan M, Weiss LS, Christen E, Kaplan BS, Cnaan A et al.* Non-enteropathic hemolytic uremic syndrome: causes and short-term course. *Am J Kidney Dis.* 2004; 43: 976–982. doi: 10.1053/j.ajkd.2004.02.010.
 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. *Diamante Chiodini B, Davin JC, Corazza F, Khaldi K, Dahan K, Ismaili K et al.* Eculizumab in anti-factor H antibodies associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatrics.* 2014; 133 (6): e1764–e1768. doi: 10.1542/peds.2013-1594.
 9. *Brocklebank V, Johnson S, Sheerin TP, Marks SD, Gilbert RD, Tyerman K et al.* Factor H autoantibody is associated with atypical hemolytic uremic syndrome in children in the United Kingdom and Ireland. *Kidney Int.* 2017; 92 (5): 1261–1271. doi: 10.1016/j.kint.2017.04.028.
 10. *Zuber J, Le Quintrec M, Morris H, Frémeaux-Bacchi V, Loirat C, Legendre C 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.
 11. *Le Quintrec M, Zuber J, Moulin B, Kamar N, Jablonski M, Lionet A 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.
 12. *Jager NM, Poppelaars F, Daha MR, Seelen MA.* Complement in renal transplantation: The road to translation. *Mol Immunol.* 2017; 89: 22–35. doi: 10.1016/j.molimm.2017.05.014.
 13. *Goodship TH, Cook HT, Fakhouri F, Fervenza FC, Frémeaux-Bacchi V, Kavanagh D 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.
 14. *Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, Besbas N, Bitzan M, Bjerre A et al.* HUS International: An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol.* 2016; 31 (1): 15–39. doi: 10.1007/s00467-015-3076-8.
 15. *Davin JC, Gracchi V, Bouts A, Groothoff J, Strain L, Goodship T et al.* Maintenance of kidney function following treatment with eculizumab and discontinuation of plasma exchange after a third kidney transplant for atypical hemolytic uremic syndrome associated with a CFH mutation. *Am J Kidney Dis.* 2010; 55 (4): 708–711. doi: 10.1053/j.ajkd.2009.08.011.
 16. *Matar D, Naqvi F, Racusen LC, Carter-Monroe N, Montgomery RA, Alachkar N.* Atypical hemolytic uremic syndrome recurrence after kidney transplantation. *Transplantation.* 2014; 98 (11): 1205–1212. doi: 10.1097/TP.0000000000000200.
 17. *Macia M, de Alvaro Moreno F, Dutt T, Fehrman I, Haddaya K, Gasteyerger C et al.* Current evidence on the discontinuation of eculizumab in patients with atypical haemolytic uraemic syndrome. *Clin Kidney J.* 2017; 10 (3): 310–319. doi: 10.1093/ckj/sfw115.
 18. *Licht C, Greenbaum LA, Muus P, Babu S, Bedrosian CL, Cohen DJ et al.* Efficacy and safety of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. *Kidney Int.* 2015; 87 (5): 1061–1073. doi: 10.1038/ki.2014.423.
 19. *Walle JV, Delmas Y, Ardissino G, Wang J, Kincaid JF, Haller H.* 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.
 20. *Java A, Edwards A, Rossi A, Pandey R, Gaut J, Delos Santos R 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.
 21. *Grenda R, Durlík M.* Eculizumab in renal transplantation: a 2017 Update. *Ann Transplant.* 2017 12; 22: 550–554. doi: 10.12659/AOT.905917.

Статья поступила в редакцию 30.08.2018 г.

The article was submitted to the journal on 30.08.2018