



Проблема тромботической микроангиопатии после трансплантации почки

Е.И. Прокопенко

ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва
Факультет усовершенствования врачей, кафедра трансплантологии,
нефрологии и искусственных органов
Отдел трансплантологии

XI НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ РДО ДЛЯ ПРИВОЛЖСКОГО
ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА «АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ НЕФРОЛОГИИ И
ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ ТЕРАПИИ»
2-4 октября 2020 г.

Тромботическая микроангиопатия

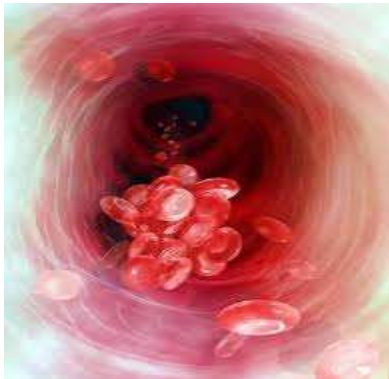
ТМА – клинико-морфологический синдром, характеризующийся триадой признаков



Тромбоцитопения

Микроангиопатическая гемолитическая анемия

Поражение органов-мишеней (почки, ЦНС, ЖКТ, сердечно-сосудистая система и др.)



Важно! Почечная ТМА может не сопровождаться гематологическими проявлениями

Признаки микроангиопатической гемолитической анемии

Микроангиопатический гемолиз

Снижение гемоглобина

Повышение уровня непрямого билирубина

Ретикулоцитоз

Снижение уровня гаптоглобина

Отрицательная проба Кумбса

Повышение активности ЛДГ

Появление в мазке крови шизоцитов – фрагментированных эритроцитов

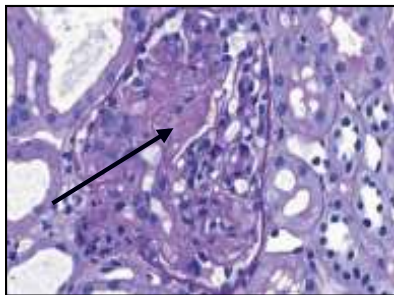
Шизоциты



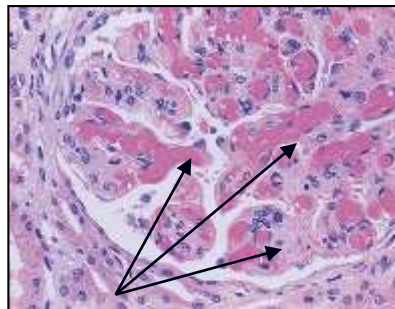
Норма при
обычном подсчете
0,0-0,27%

Морфологическая характеристика ТМА

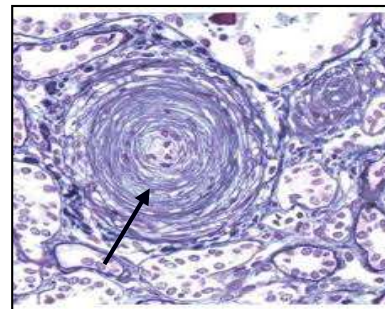
- В биоптатах пораженных органов - изменения артериол и капилляров: отек эндотелия, расширение субэндотелиального пространства с накоплением в нем рыхлого мембраноподобного материала
- Отсутствие признаков воспаления сосудистой стенки
- Тромбы в суженном просвете сосудов (не всегда)
- При хронической ТМА – симптом «луковичной шелухи», картина МПГН без свечения



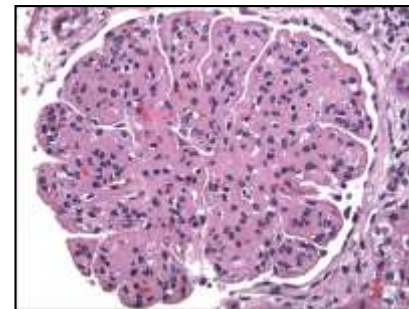
Эндотелиоз и мезангиолизис



Тромбы в капиллярах клубочков



Феномен «луковичной шелухи»



Картина МПГН без свечения

Широкий «спектр» ТМА в клинической медицине

Первичные врожденные

1. **аГУС с мутациями генов комплемента**
2. ТТП с мутацией ADAMTS13
3. ТМА, связанная с дефицитом кобаламина
4. ТМА, связанная с мутацией гена DGKE

Первичные приобретенные

1. ТТП с аутоантителами к ADAMTS13
2. аГУС с антителами к фактору H

Ассоциир. с инфекцией

1. **STEC ГУС (типичный ГУС)**
2. Пневмококковый ГУС
3. ВИЧ-ассоциированная ТМА
4. Другие инфекции (но могут быть и триггером первичных ТМА)

Вторичные

1. Индуцированные лекарствами ТМА
2. **De novo ТМА после трансплантации органов**
3. **Ассоциированные с беременностью ТМА**
4. Ассоциированные с опухолями ТМА
5. ТМА при злокачественной АГ
6. ТМА при гломерулярных болезнях
7. ТМА при аутоиммунных болезнях (СКВ и др.)
8. ТМА после трансплантации костного мозга

Неизвестной природы

?

Частота ТМА после трансплантации почки

- Данные USRDS, включено 15870 реципиентов РТ¹
- Общая частота ТМА – **5,6 : 1000 пациенто-лет**
- Летальность пациентов - 50% в течение 3 лет после выявления ТМА
- Выживаемость трансплантатов не анализировалась



- Бразильское исследование, 1549 реципиентов²
- Частота *de novo* ТМА - **1,1%**
- 4-летняя выживаемость трансплантатов при ТМА – 43%, без ТМА – 85,6%, $p = 0,001$



1. Reynolds J.C. et al. *Am. J. Kidney Dis.* 2003; 42: 1058-1068.
2. Caires R.A. et al. *Transplant. Proc.* 2012; 44: 2388–2390.

Варианты ТМА после трансплантации почки



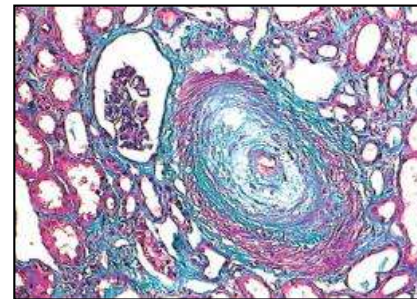
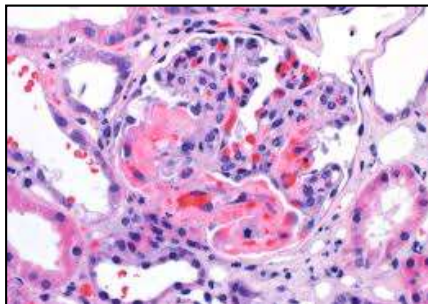
**Если пациенту не выполнялась биопсия нативной почки или он поступает сразу на диализ, причина терминальной ХПН нередко остается неясной. В этом случае после ТП крайне сложно дифференцировать de novo и возвратную ТМА*

Что встречается чаще – возвратная или *de novo* ТМА?

- *De novo* ТМА обнаруживается почти в 10 раз чаще, чем возвратная ТМА

- В исследовании с использованием базы USRDS было выявлено за 2 года 12 случаев возвратной ТМА и 112 случаев *de novo* ТМА

- Частота выявления *de novo* ТМА значительно варьирует - от **1,1%** до **14%** всех случаев биопсии

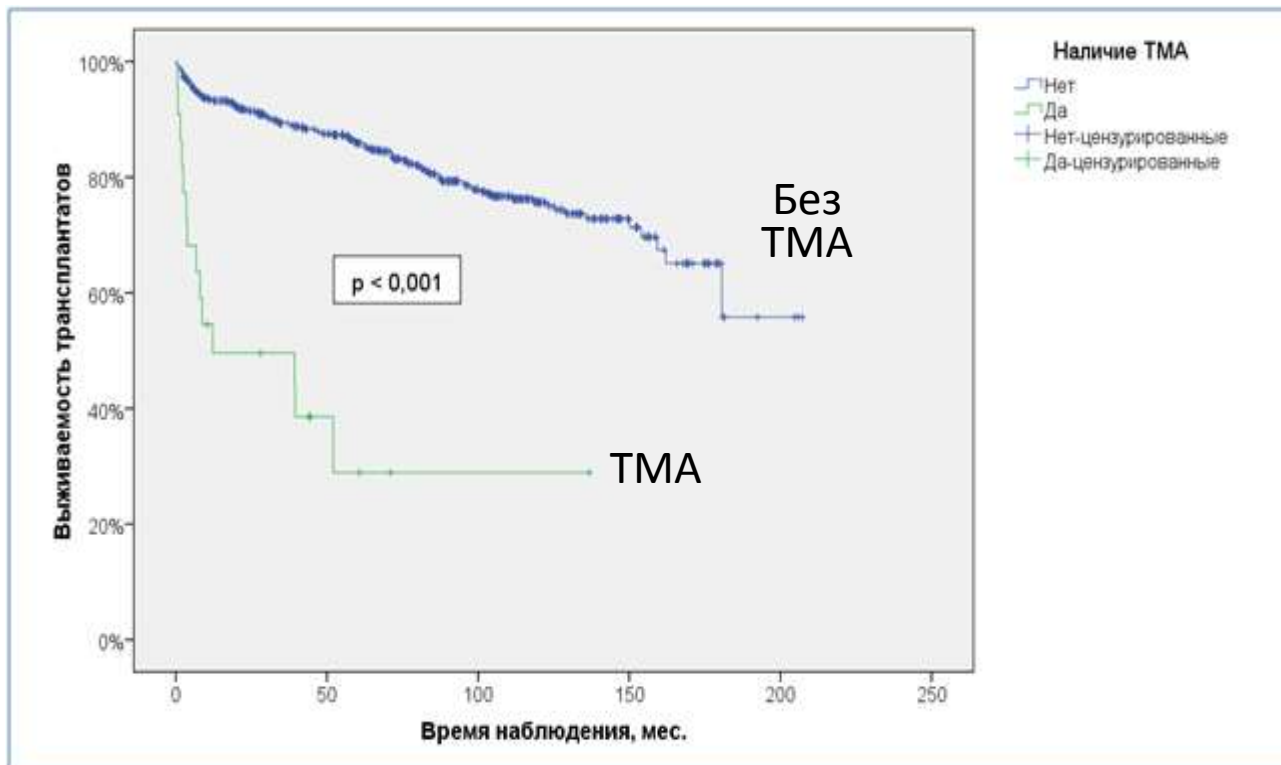


Reynolds J.C. et al. Am. J. Kidney Dis. 2003; 42: 1058-1068.
Langer R.M. et al. Transplantation. 2002; 73: 756-760.
Garg N. et al. Transplant. Rev. (Orlando) 2018; 32: 58-68

Частота и характер ТМА после трансплантации почки (собственные данные)

- Анализ результатов 728 ТП от посмертных у 697 пациентов (2003-2019 гг)
- Мужчины - 57,4%, женщины – 42,6%
- Медиана возраста в момент ТП – 43,0 [33,8; 52,1] года
- Медиана продолжительности ЗПТ до ТП - 19,5 [9,2; 36,2] мес.
- До трансплантации: лечение ГД - 63,9% пациентов, ПД – 24,6%, ПД с переходом на ГД– 5,9%, ГД с переходом на ПД – 0,8%, до начала ЗПТ оперированы 4,8% больных
- Индукция антителами – 88,5% операций, без индукции – 11,5%
- Получали такролимус - 73,8%, ЦсА - 26,2% пациентов
- Медиана сроков наблюдения после ТП - 62,2 [19,9; 106,7] мес.
- **Частота ТМА – 4,4% (32 эпизода у 32 пациентов), во всех случаях – *de novo*, в 100% случаев подтверждена морфологически**

Негативное влияние ТМА на выживаемость трансплантата (собственные данные)



Кумулятивная выживаемость трансплантатов у пациентов без ТМА и с ТМА составила через 1 год после ТП 91% и 44% соответственно, через 5 лет – 68% и 25%, $p < 0,001$.

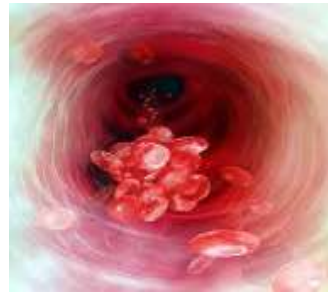
Дифференциальный диагноз de novo ТМА и возвратного аГУС после трансплантации почки

Признаки	ТМА de novo	Возврат аГУС
Анамнез ГУС/ТМА	Нет	Да
Системное поражение	Нет (?)	Характерно
Тяжесть клинической картины	Умеренная	Выраженная
Начало	Постепенное (?)	Внезапное
Тяжесть гематологических симптомов	Легкие	Тяжелые
Триггеры	CNI, mTORi, инфекции, гумор. отторжение	Чаще нет (?)
Обратимость	Да (?)	Нет (потеря трансплантата)

Механизмы рецидива аГУС после ТП и *de novo* системной ТМА ренального трансплантата

Мутации генов *CFH* и *CFI* были обнаружены у 30% реципиентов с **посттрансплантационной *de novo* системной ТМА**, индуцированной CNI

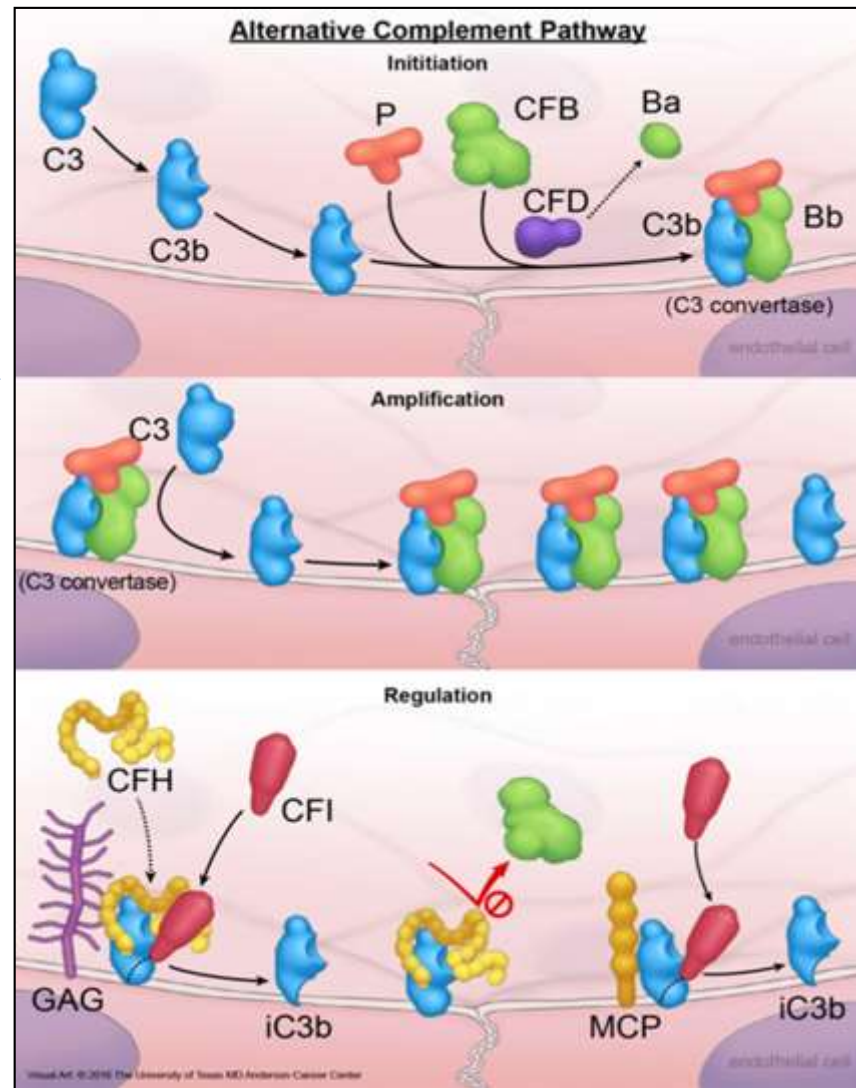
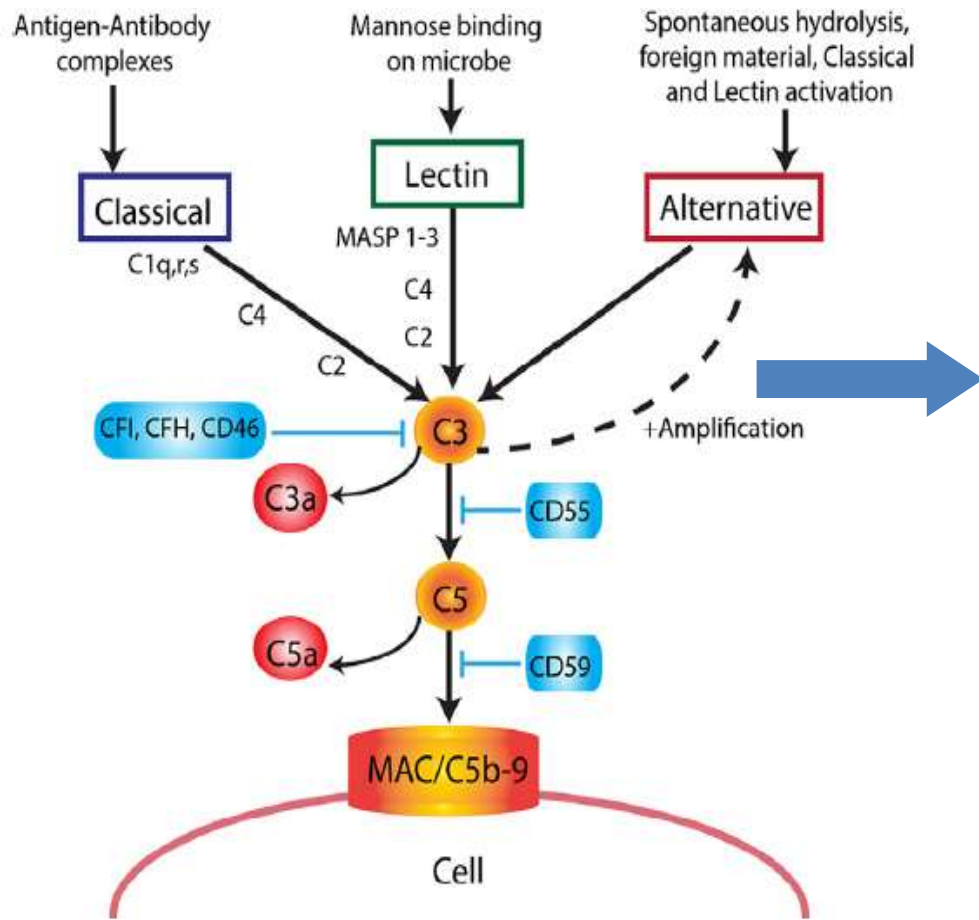
Системная ТМА после трансплантации в отличие от локализованной в трансплантате не отвечает на отмену CNI, но **очень хорошо отвечает на подавление комплемента**



По-видимому, рецидив аГУС в трансплантате и *de novo* системная ТМА имеют сходные механизмы развития с участием комплемента, но различаются по вкладу генетических факторов и триггеров (факторов среды)
Рецидив аГУС протекает тяжелее, с системными проявлениями, и чаще приводит к потере трансплантата

Zuber J. et al. Nat Rev Nephrol 2011; 7:23–35.
Le Quintrec M. et al. Am J Transplant 2008; 8: 1694-1701.
Schwimmer J. et al. Am J Kidney Dis 2003; 41: 471–479.
Wilson C.H. et al. Transplantation 2011; 92: e42–43.

Пути активации комплемента и белки-регуляторы его активности

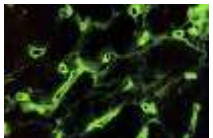


Анти-HLA антитела активируют C по классическому пути, но подключается и альтернативный путь активации

Причины *de novo* ТМА после трансплантации почки

- **Антитело-опосредованное (гуморальное) отторжение;**
- **Иммуносупрессивные препараты определенных классов: ингибиторы кальцинейрина (ИК) и mTOR-ингибиторы, по отдельности или при сочетанном применении;**
- Другие лекарственные препараты, например, анти-VEGF терапия, клопидогрел, оральные контрацептивы и др.;
- Вирусные инфекции, вызванные CMV, BKV, парвовирусом B19, HCV и др.;
- Генетические аномалии регуляции каскада комплемента;
- Трансформация СЗ-гломерулосклероза, приведшей к терминальной ХПН, в посттрансплантационный аГУС;
- Наличие антифосфолипидных антител у реципиента;
- Беременность
- Онкологические осложнения после ТП, особенно с обширным метастазированием

Связь ТМА и экспрессии С4d на перитубулярных капиллярах ренального трансплантата

	ТМА+		ТМА-		OR (95% CI)	p
	n	%	n	%		
Для всех биопсий						
C4d+	6	3,3	176	96,7	0,95 (0,4-2,3)	0,92
C4d-	31	3,5	860	96,5		
Ранние (≤90 дней)						
C4d+	5	11,9	38	88,1	3,84 (1,2-12,1)	0,03
C4d-	9	3,4	255	96,6		
Поздние						
C4d+	1	0,72	138	99,28	0,2 (0,03-1,5)	0,09
C4d-	22	3,5	605	96,5		

Свечение C4d на перитубулярных капиллярах является значимым фактором риска ранней ТМА. Потерь трансплантата было достоверно больше в группе ранней C4d +ТМА+, чем в группе C4d +ТМА-

Нефротоксичность ингибиторов кальциейрина

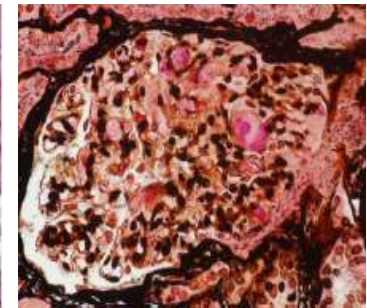
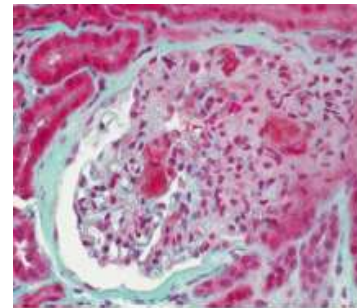
- Повышение продукции эндотелина, АТII, тромбоксана А2
- Снижение синтеза простаглицина, P_gE₂ и NO
- **Вазоконстрикция**
- **Некроз гладкомышечных клеток**
- **Регенерация/замещение гиалином**
- Повышение агрегации тромбоцитов
- Повышение коагуляционного потенциала
- Продукция эндотелием микрочастиц, активирующих комплемент по альтер. пути



Клубочек под действием CNI



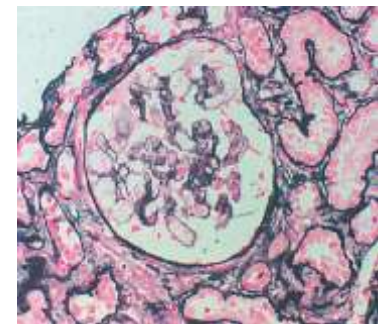
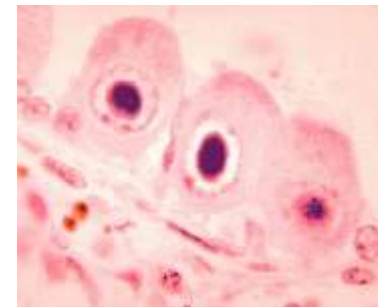
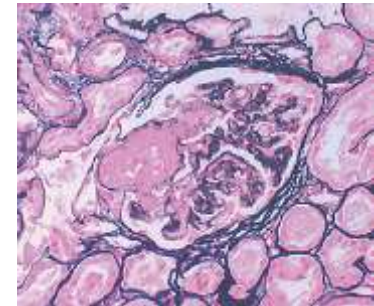
Нормальный клубочек



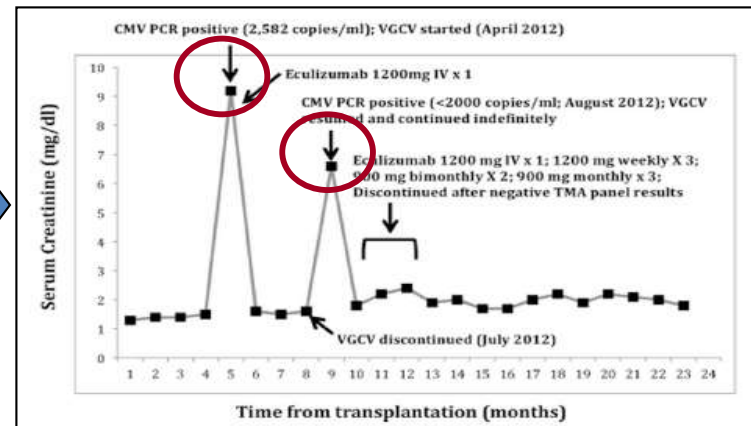
ТМА- особая форма токсичности CNI

ТМА, индуцированная ЦМВ-инфекцией

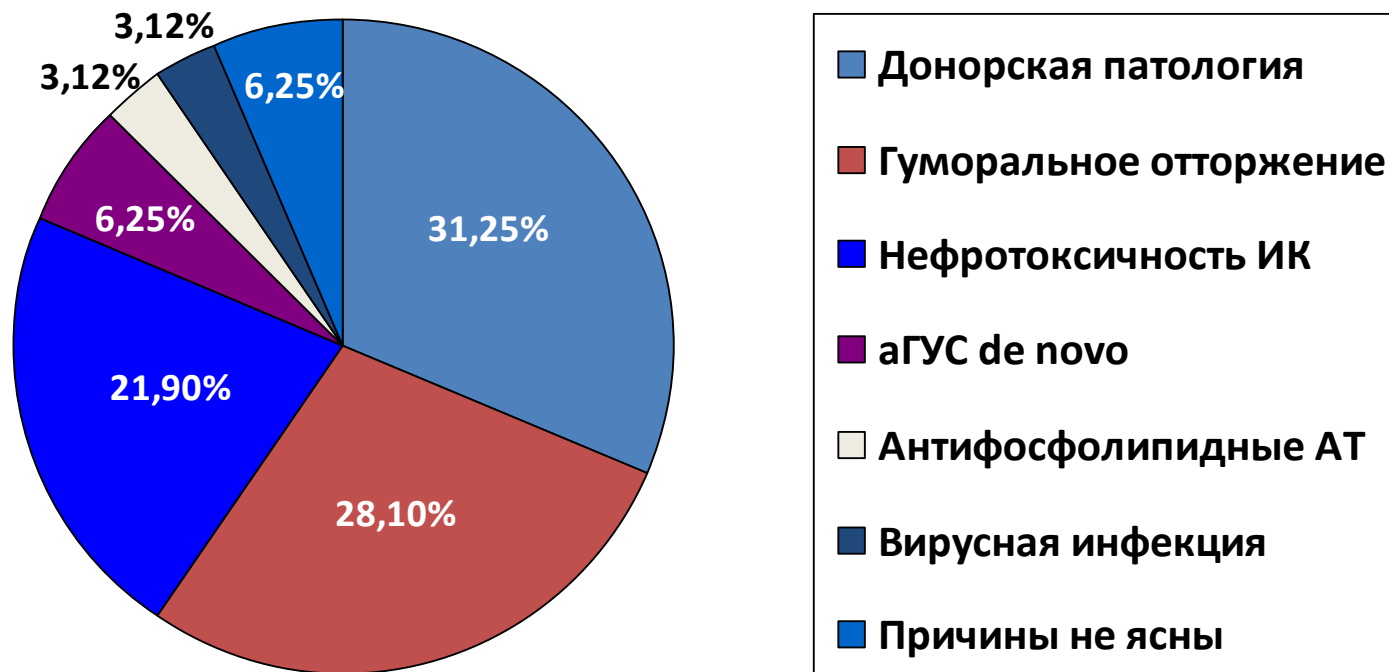
- Развитие в первые недели и месяцы после ТП (иногда через многие годы)
- Четкая связь по времени между активной репликацией вируса и развитием ТМА
- Разрешение ТМА на фоне противовирусной терапии (нередко в сочетании с плазмотерапией) после исчезновения ДНК ЦМВ из крови
- В некоторых случаях необходимо введение экулизумаба в сочетании с ЦМВ-специфическим противовирусным препаратом



Пики вирусной ЦМВ-нагрузки и пики сыв. креатинина (активности ТМА) совпадают

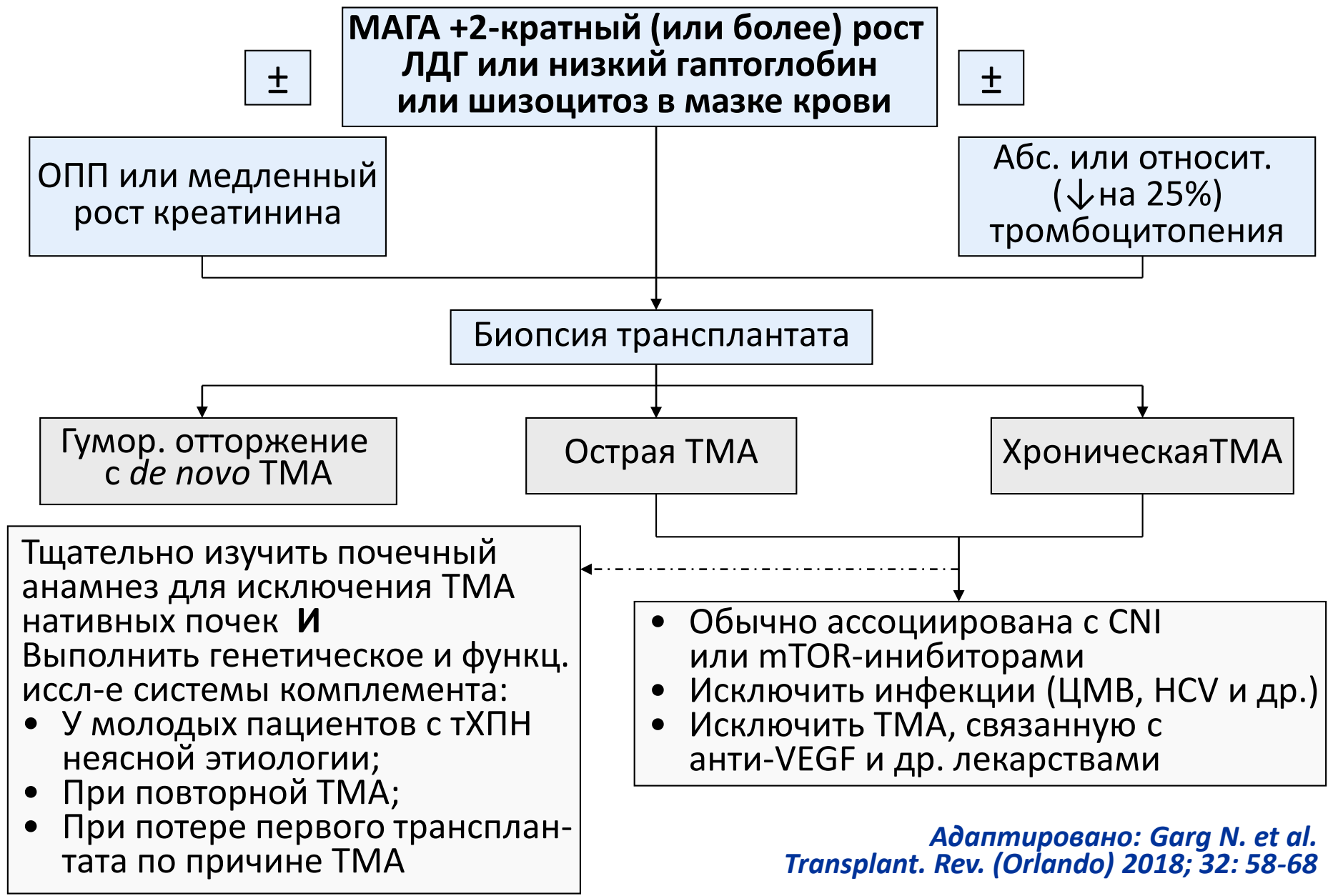


Структура ведущих причин ТМА после ТП (собственные данные)



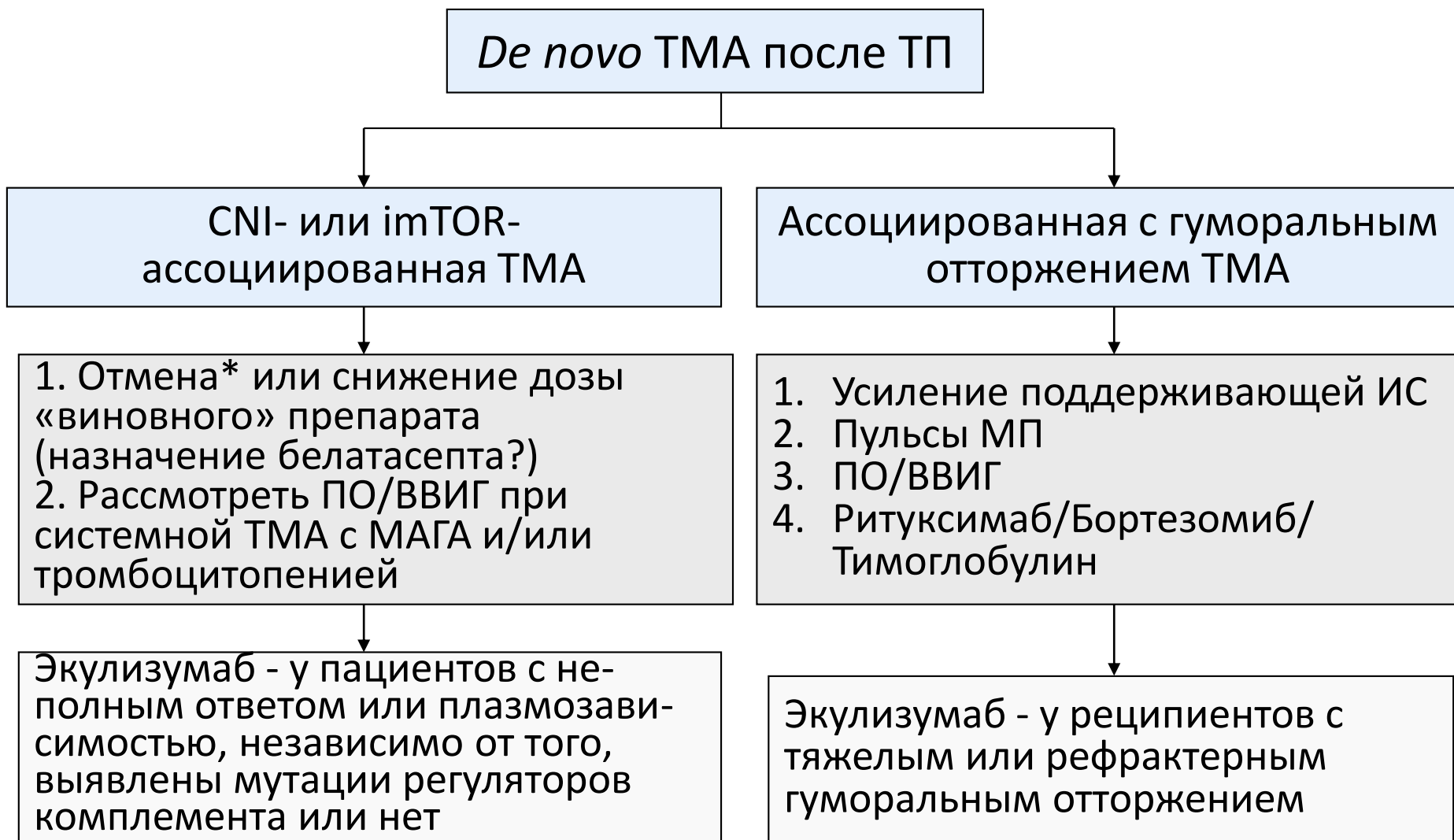
- Системная ТМА - 37,5%; локально-почечная – 62,5%
- В группе с ТМА **28,1%** реципиентов имели **первично нефункционирующий трансплантат**

Возможный алгоритм диагностики *de novo* ТМА после ТП



Адаптировано: Garg N. et al. *Transplant. Rev. (Orlando)* 2018; 32: 58-68

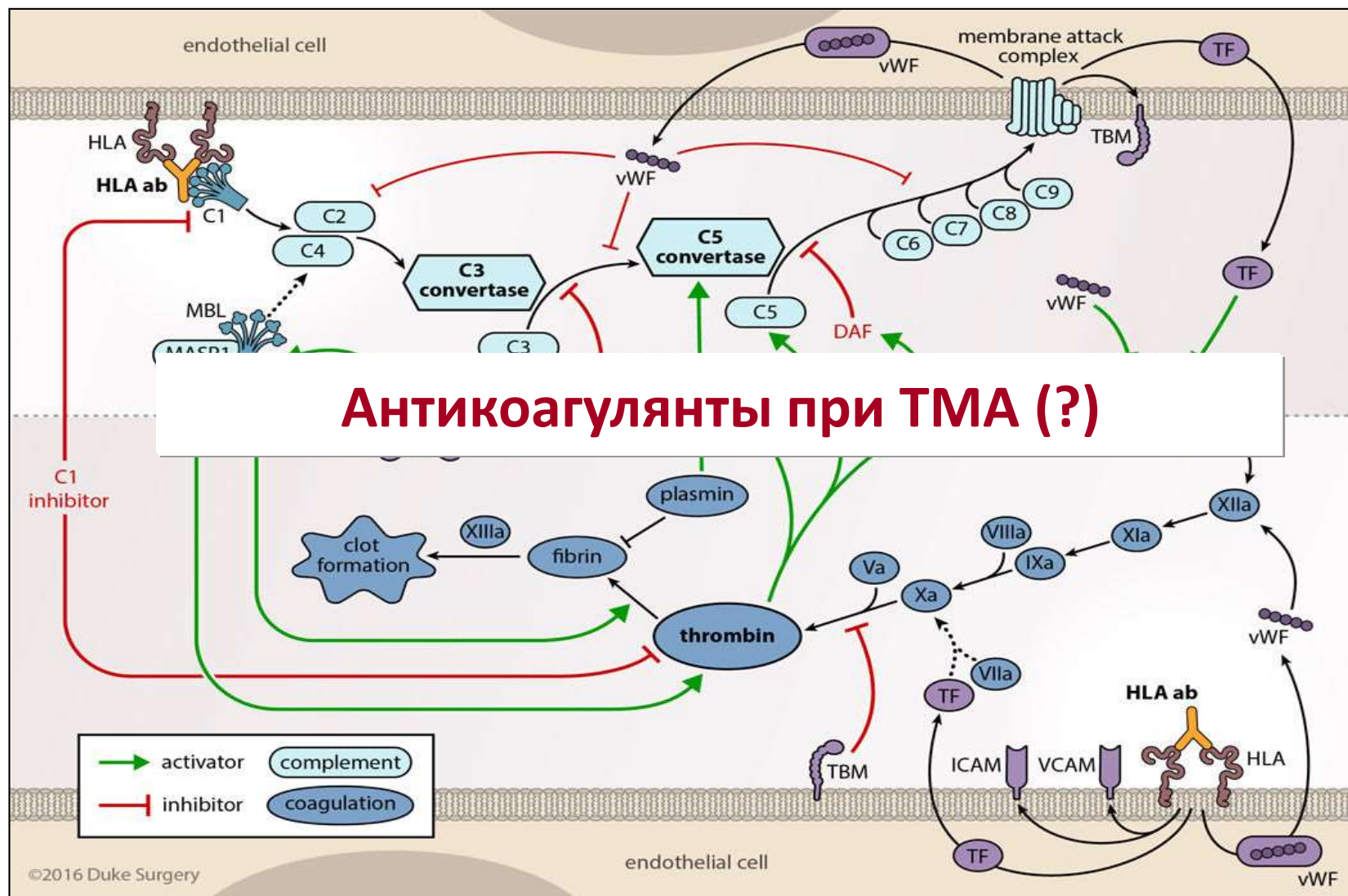
Возможный алгоритм лечения *de novo* ТМА после ТП



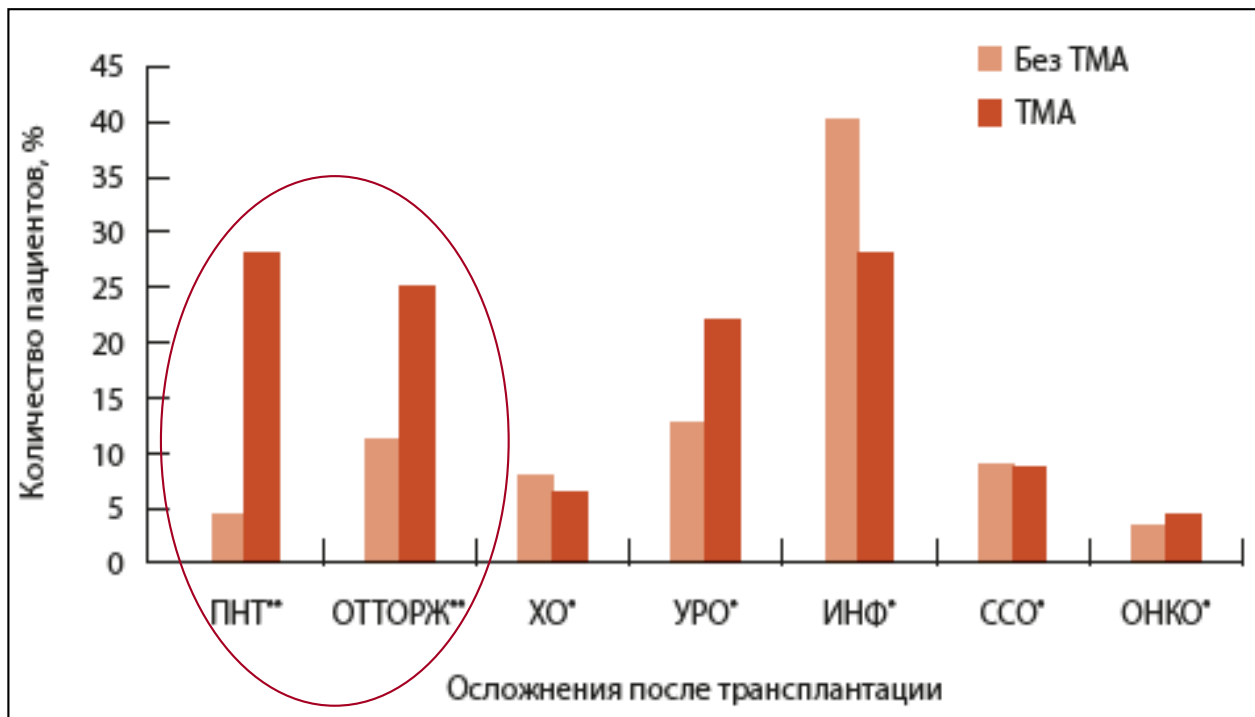
*Полная отмена СNI при недоступности белатасепта крайне нежелательна

Адаптировано: Garg N. et al.
Transplant. Rev. (Orlando) 2018; 32: 58-68

Взаимосвязи системы комплемента и системы свертывания у сенсibilизированного реципиента



Характеристика послеоперационных осложнений у реципиентов ренального трансплантата с ТМА и без ТМА



ИНФ – инфекционные осложнения, ОНКО – онкологические осложнения, ОТТОРЖ – отторжение трансплантата, ПНТ – первично нефункционирующий трансплантат, ССО – сердечно-сосудистые осложнения, УРО – урологические осложнения, ХО – хирургические осложнения

* Различия между группами статистически не значимы

** Различия между группами статистически значимы

Клиническое наблюдение

- Пациентка Ф., 16.12.1962 г.р.
- Диагноз: Наследственный нефрит (синдром Альпорта)
- Программный ГД с мая 2018 г.
- АТП 26.03.2019, предсуществующие антитела 0%, совместимость с донором по 1 антигену DR, cross match отр.
- Индукция базиликсимабом, 3-комп. иммуносупрессия, С0 такролимуса – 11 нг/мл
- В раннем периоде диурез более 2 л/сут, снижение Кр.сыв., однако с 4-5 сут. – уменьшение диуреза, нарастание Кр.сыв., возобновлен ГД.
- С 8-9 сут. – общая слабость, рост ЛДГ до 950 ЕД/л, тромбоцитопения до $60-70 \cdot 10^9/л$
- Выявлена репликация EBV в крови (при этом ДНК CMV отр.), назначен ганцикловир в/в

Клиническое наблюдение

- При УЗИ и ДС-ЦК трансплантата на 8-е сутки : размеры трансплантата 130 x 68 x 60мм объем до 274 см.куб. с ровными и четкими контурами, паренхима средней эхогенности, дифференциация на слои смазана, толщина паренхимы 20-22мм, лоханка и чашечки не расширены, в мочеточнике лоцируется стент.

Почечная артерия имеет диаметр 4 мм(по цветовому потоку), в участках, доступных для визуализации, проходима, кровоток по типу затрудненной перфузии:
Пиковая скорость кровотока по почечной артерии: $V_{ps} = 200$ см/сек , $RI = 1$, Кровоток по междолевым, $V_{ps} = 15$ см/сек, $RI=0,9$

- На 13-е сут. выполнена биопсия трансплантата

Данные морфологического исследования трансплантата

Световая микроскопия:

Проведены окраски: Г-Э, ШИК-реакция, трихром по Массону,

В препарате 14 клубочков, один из них полностью склерозирован, еще в двух - сегментарный склероз капиллярных петель. В части клубочков просвет капиллярных петель сужен за счет явлений эндотелиоза и небольшой эндокапиллярной пролиферации, в других клубочках - явления ишемии. В двух клубочках отмечается тромбоз приносящей артериолы и капиллярных петель в области сосудистого полюса.

Часть препарата представлена зонами ишемического инфаркта. В этой области отмечается диффузный некроз канальцевого эпителия с явлениями кариолизиса и отслойкой тубулоцитов от тубулярной базальной мембраны. В других участках – отек интерстиция, изменения канальцевого эпителия с его дистрофией, утратой щеточной каймы и расширением просвета канальцев.

Артерии – в препарате имеется одна артерия среднего калибра с практически полной обтурацией просвета за счет расширения субэндотелиального пространства с отложением в нем массивных депозитов фибрина и воспалительных клеток, без повреждения гладкомышечного слоя и явлений трансмурального/некротизирующего артериита. В артериях малого калибра просвет сосудов резко сужен за счет расширения субэндотелиального пространства, миоинтимальной пролиферации и мукоидного набухания и склероза интимы. В толще интимы определяются депозиты фибрина и воспалительные клетки. Имеется одна малая артерия с интралюминальным тромбозом.

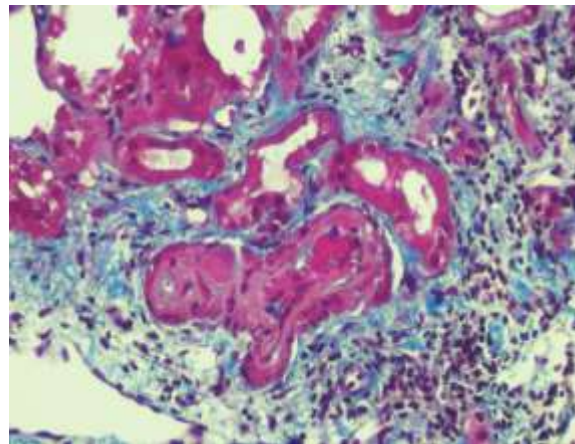
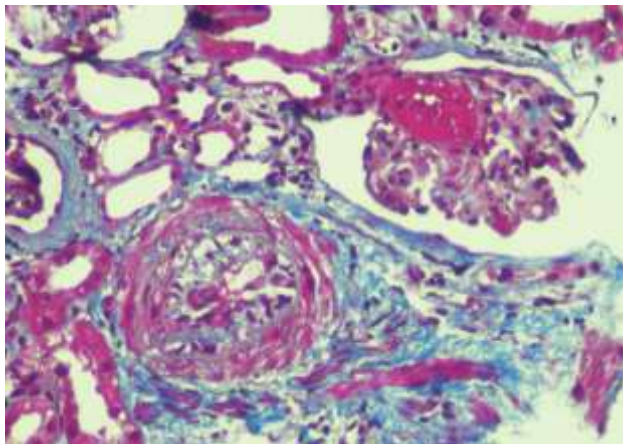
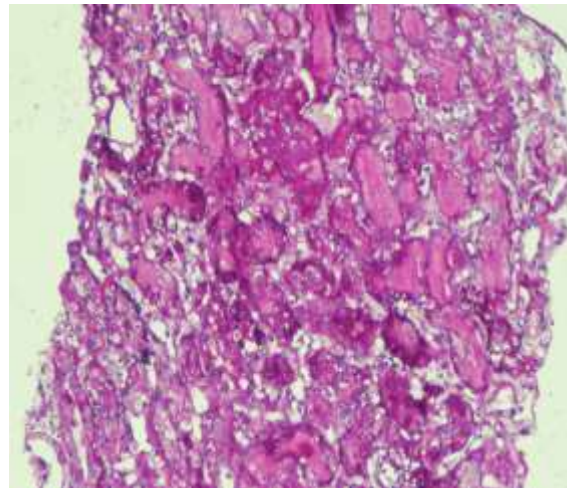
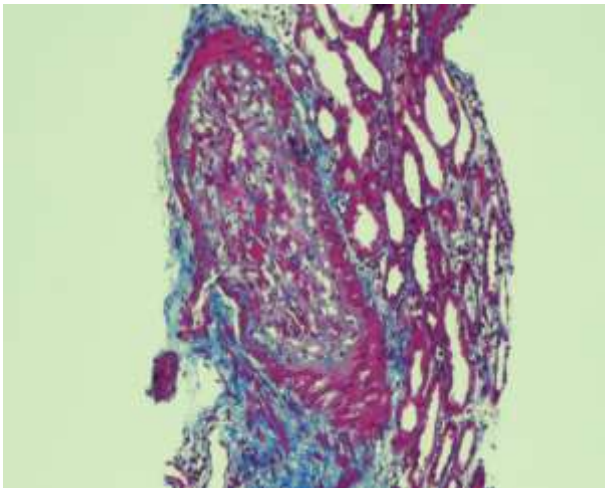
Артериолы –инсудативные изменения.

Иммунофлюоресценция (БП 22011-018): IgG - негативно, IgA - - негативно, IgM - негативно
C3 – негативно, C4d- негативно

Заключение: Тромботическая микроангиопатия трансплантата с зонами ишемического инфаркта почки.

Комментарии: Учитывая наличие эндокапиллярной пролиферации и воспалительных клеток в субэндотелиальном пространстве нельзя полностью исключить сосудистое отторжение как причину ТМА.

Данные морфологического исследования трансплантата



Фотографии предоставлены проф. Столярович Е.С.

Лечение пациентки с ТМА и предполагаемым гуморальным отторжением

- 3 сеанса ПА с пульсами МП
- Введение в/в иммуноглобулина 0,6 г/кг
- Ритуксимаб 400 мг
- Надропарин 0,3 мл /сут п/к

Исход: восстановление функции трансплантата. Выписана 06.05 2019 г. с креатинином сыворотки 120 мкмоль/л.

В мае снова отмечен рост креатинина до 200 мкмоль/л, отеки, при обследовании выявлена лимфатическая киста, выполнено внутреннее дренирование лимфоцеле. Функция трансплантата стабильная: креатинин сыворотки 120-134 мкмоль/л, суточная протеинурия до 0,4-0,5 г

Причины возвратной ТМА после трансплантации почки

- Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС);
- Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура;
- Системная склеродермия;
- Системная красная волчанка;
- Антифосфолипидный синдром, первичный или вторичный (после трансплантации может протекать в форме катастрофического АФС)

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

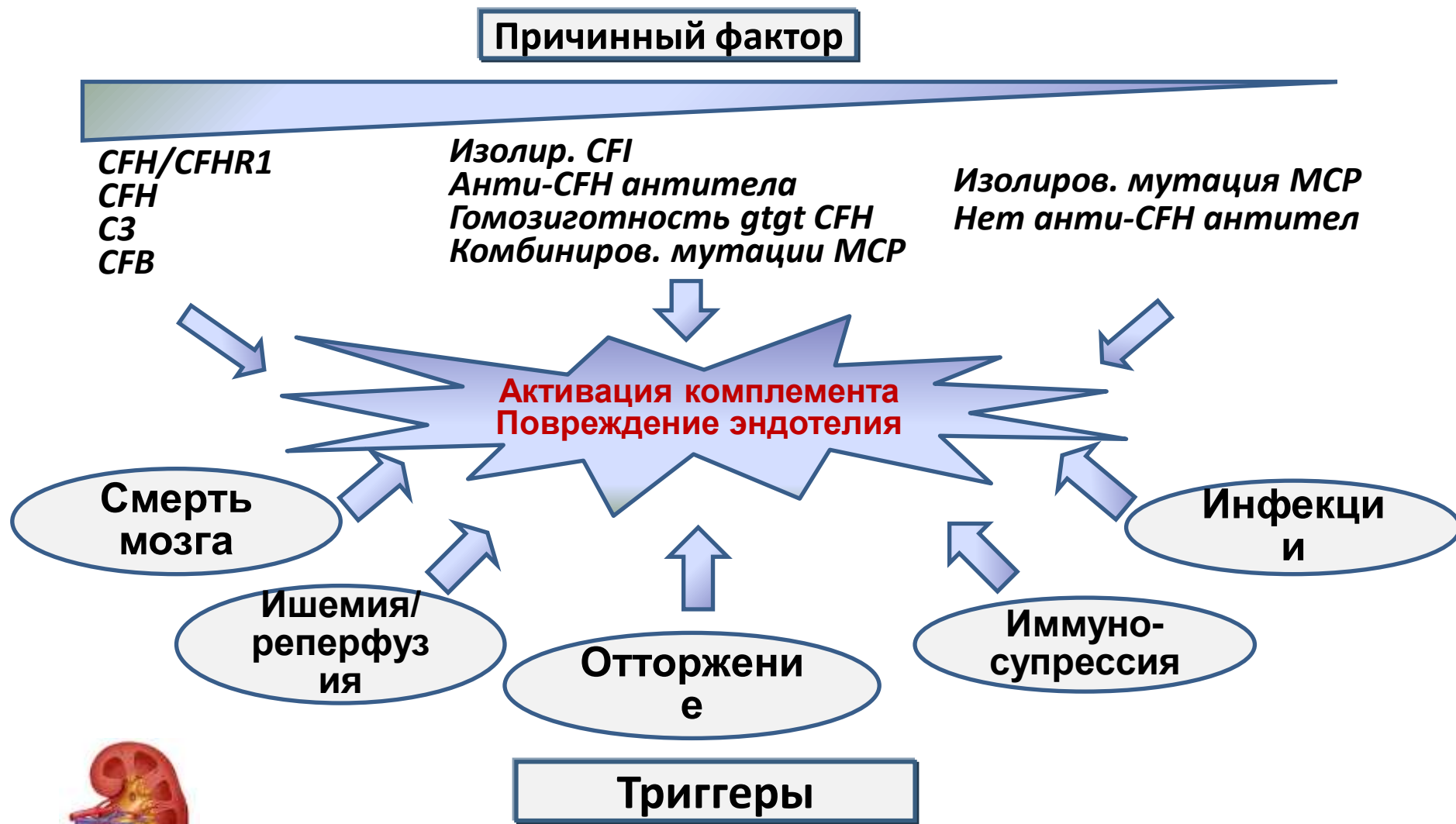
Атипичный ГУС и трансплантация почки

- Пациенты с аГУС подвергаются высокому риску повреждения эндотелия, активации комплемента и тромботической микроангиопатии (ТМА) после трансплантации почки^{1,2}
- Исторические варианты поддерживающей терапии не контролируют активацию комплемента и не снижают потери трансплантатов почки у пациентов с аГУС¹⁻⁴, поэтому **ранее ТП считалась противопоказанной у пациентов саГУС**
- Ситуация изменилась при появлении таргетной комплемент-блокирующей терапии: **применение экулизумаба у пациентов с аГУС препятствует развитию ТМА,** опосредованной терминальным комплексом комплемента⁵



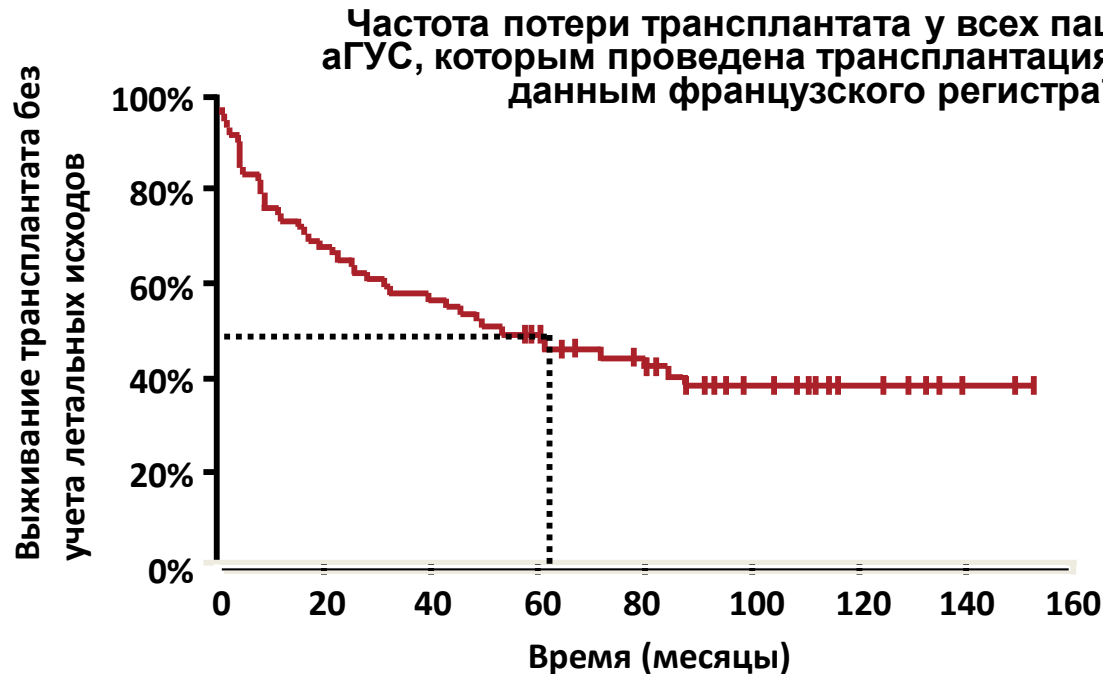
1. Zuber, J. *Transplant Rev (Orlando)*. 2013;27:117–125.
2. Zuber, J. *Nat Rev Nephrol*. 2012;8:643–657.
3. Le Quintrec, M. *Am J Transplant*. 2013;13:663–675.
4. Zuber, J. *Nat Rev Nephrol*. 2011;7:23–35.
5. Licht C. *Kidney Int*. 2015;87(5):1061-1073.

После трансплантации почки происходит взаимодействие генетических факторов и множества комплемент-активирующих состояний (триггеров)



У пациентов с аГУС после ТП при «традиционном» ведении высока частота потери трансплантата

По данным французского регистра аГУС частота потери трансплантата составляла 24% спустя 1 год и 49% спустя 5 лет после трансплантации почки^{1*}

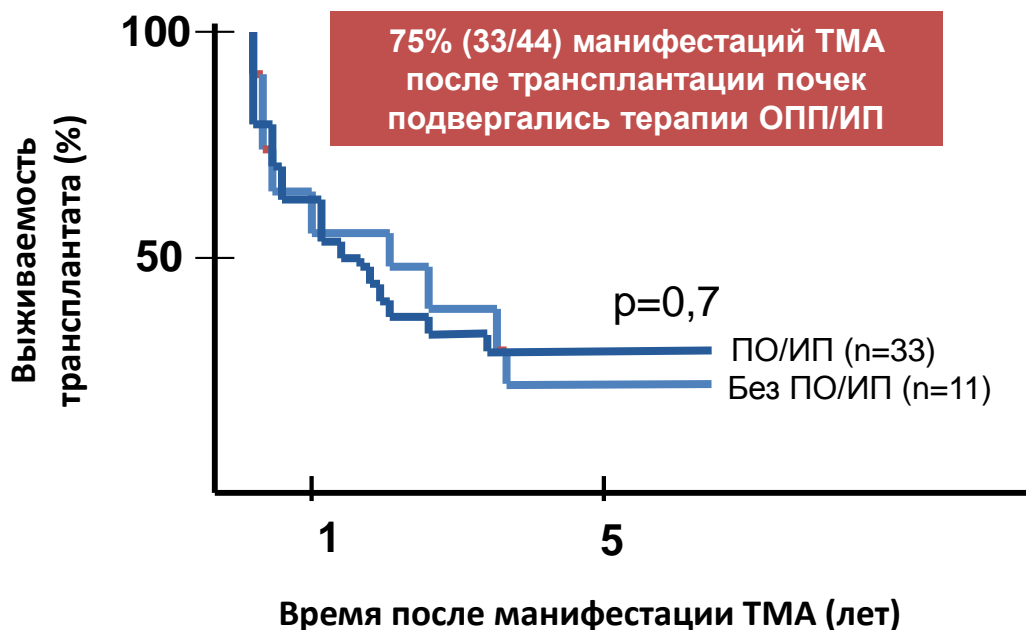


Количество в зоне риска	71	51	42	37	25	15	8	3	1
-------------------------	----	----	----	----	----	----	---	---	---

Анализ опубликованных клинических случаев подтверждает, что потеря трансплантата имела место у >50% пациентов с аГУС спустя 1 год после трансплантации, несмотря на применение ПО/ инфузий СЗП²

Плазмообмен/инфузии свжезамороженной плазмы не влияют достоверно на выживаемость ренального трансплантата (ретроспективный анализ французского регистра)

Не было зафиксировано улучшения выживаемости трансплантата у пациентов с аГУС после трансплантации почки, несмотря на ПО/ИП (n = 44)



Риск рецидива аГУС после ТП в зависимости от генетической аномалии

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	70-90
<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	1 случай
Гомозиготная делеция <i>CFHR1</i> (3%-8%)	Циркуляция	Не определено	14-23 (> 90% у пациентов с антителами к фактору H)	Нет данных

Профилактика или наблюдение и лечение развившегося рецидива аГУС?

- В настоящее время рекомендуется ***профилактика рецидива аГУС после трансплантации почки в группах высокого и среднего риска***
- Риск рецидива определяется на основании:
 - данных генетического тестирования,
 - данных определения в динамике антител к фактору H (при антительном аГУС)
 - семейного анамнеза
 - клинического течения болезни (наличие рецидивов аГУС у пациента или его родственников)



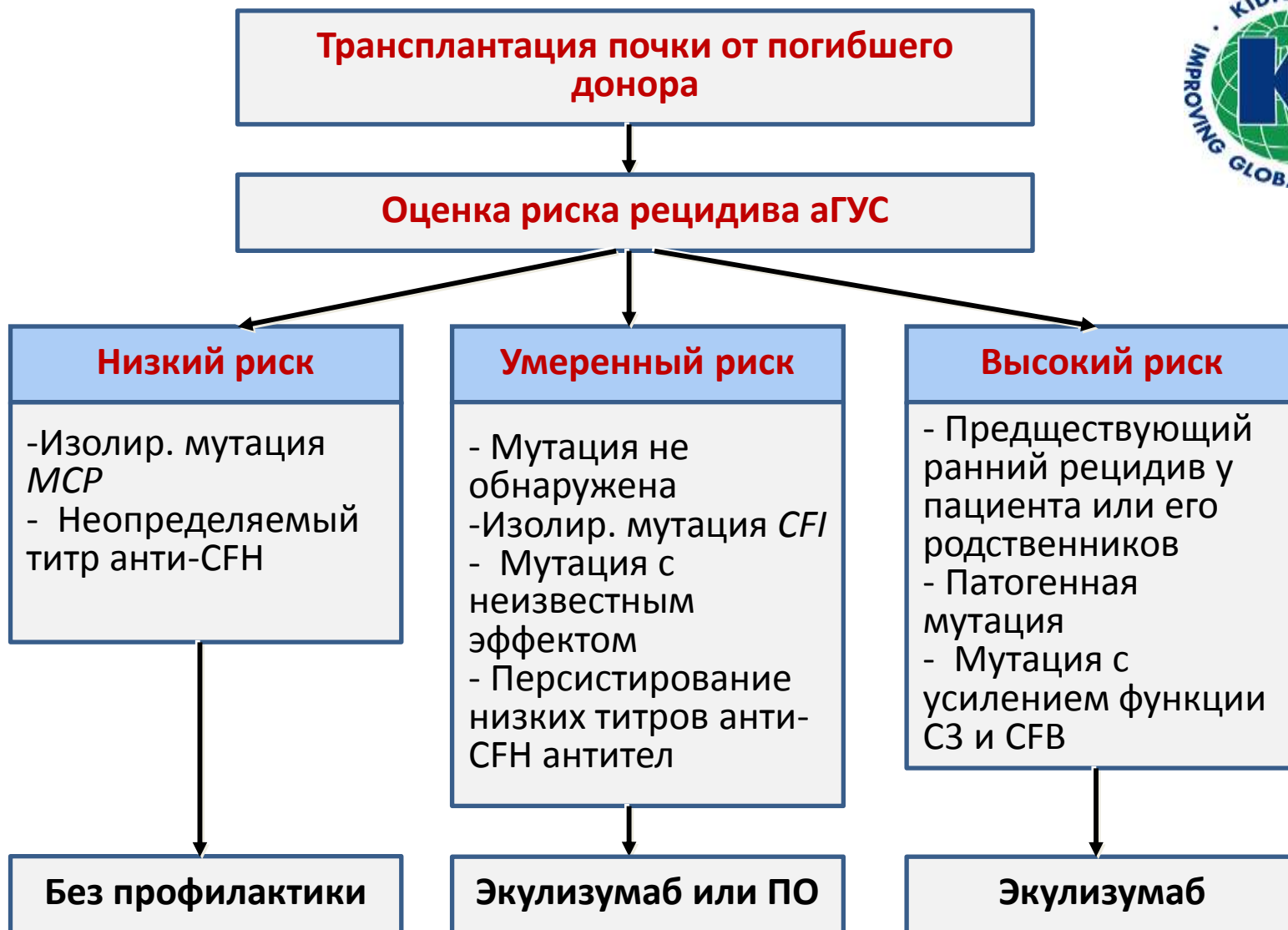
Article

Outcomes of Kidney Transplant Patients with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Treated with Eculizumab: A Systematic Review and Meta-Analysis

Maria L. Gonzalez Suarez ^{1,*}, Charat Thongprayoon ², Michael A. Mao ³ , Napat Leeaphorn ⁴, Tarun Bathini ⁵ and Wisit Cheungpasitporn ¹ 

- В анализ включены 18 статей (13 когортных исследований и 5 серий случаев), содержащие данные о о 380 взрослых реципиентах РТ с аГУС, со средними сроками наблюдения после операции от 4 до 72 мес.
- При профилактическом применении экулизумаба частота рецидивов ТМА – **6,3%**, частота потерь почечного трансплантата из-за ТМА – **5,5%**
- При использовании экулизумаба для лечения развившегося рецидива ТМА частота потерь трансплантата составила **22,5%**

Стратегия профилактики при ТП у пациента с аГУС основывается на оценке риска рецидива

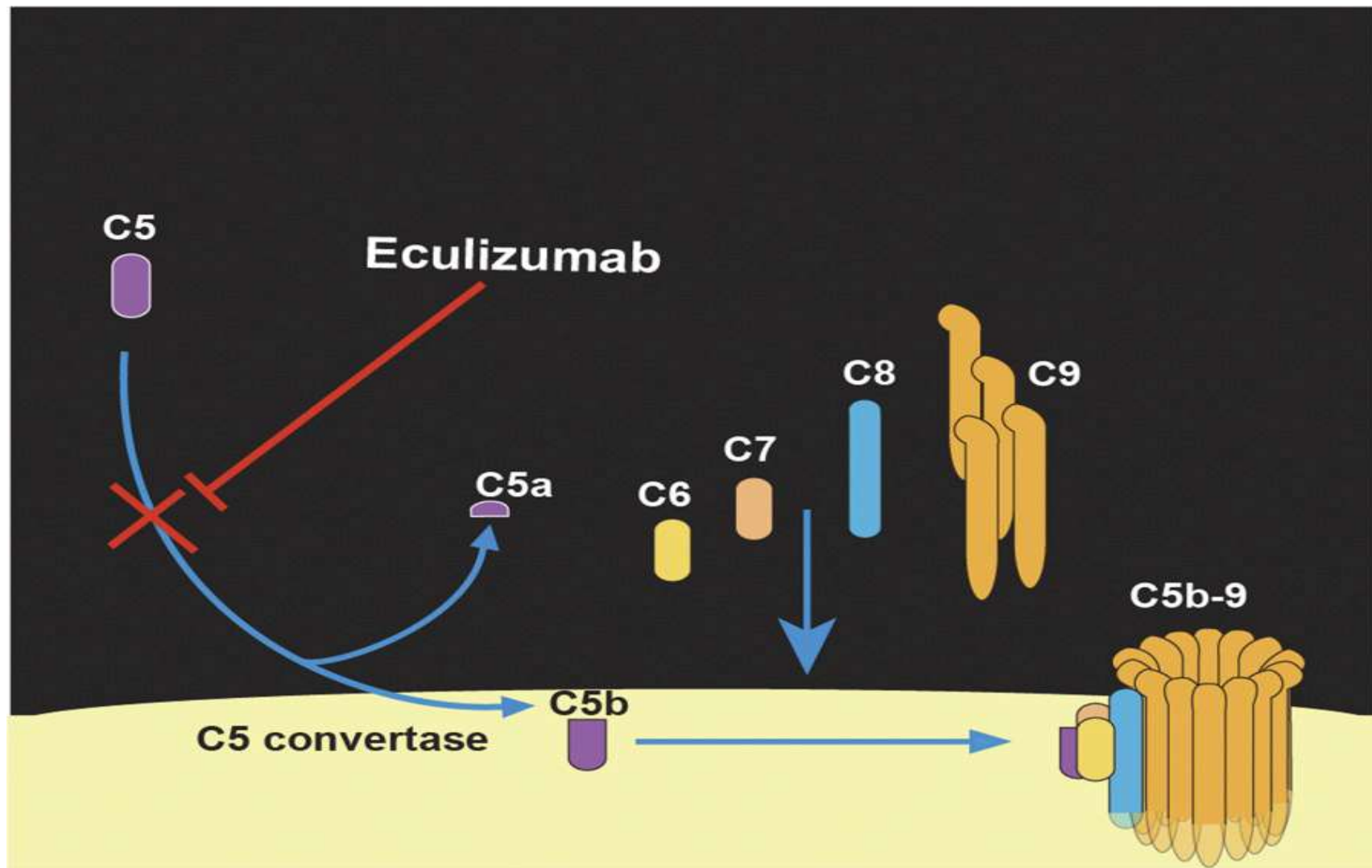


Группы риска развития рецидива аГУС и длительность терапии экулизумабом после ТП

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

* в отсутствие даже субклинических рецидивов

Экулизумаб блокирует терминальные компоненты комплемента, препятствуя образованию МАК



Возможные схемы профилактического применения экулизумаба при ТП пациентам с аГУС

Схема применения экулизумаба при ТП взрослым (Россия)			
День 0	День 1	День 8	День 22
900 мг	900 мг	900 мг	1200 мг

Схема применения экулизумаба при ТП взрослым (Великобритания)					
День 0	День 1	День 8	День 15	День 22	День 36
900 мг	900 мг	900 мг	900 мг	900 мг	1200 мг

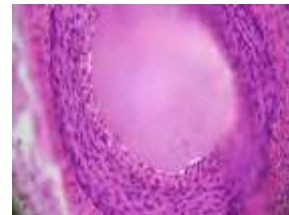
| - Переход на интервал 2 недели и дозу 1200 мг

Принципы ведения реципиента ренального трансплантата с аГУС

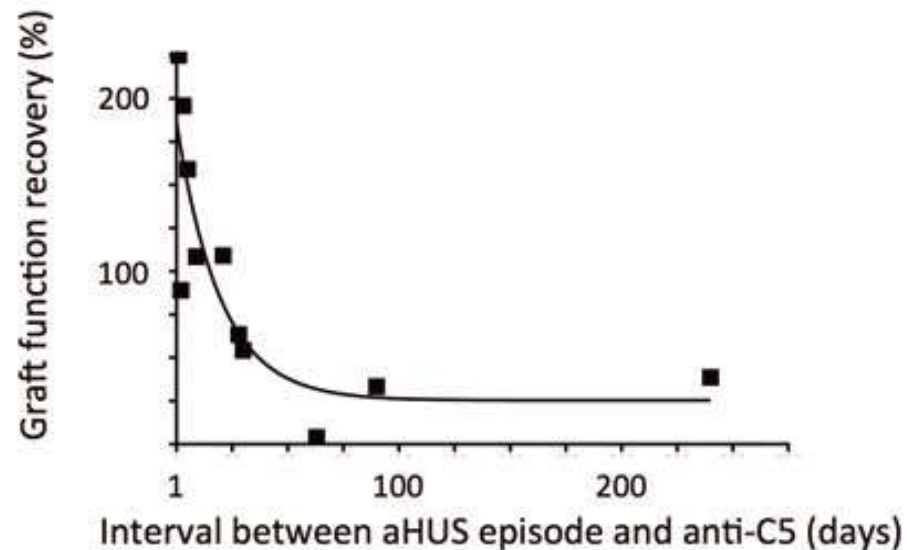
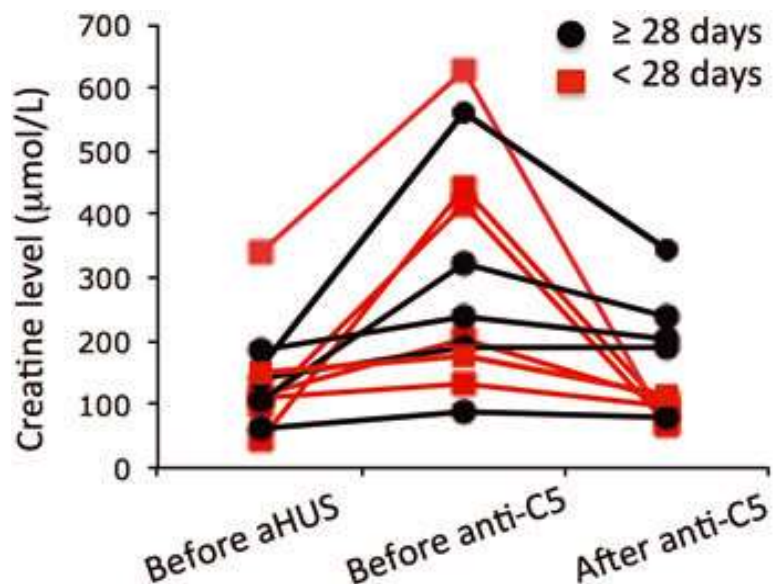
1. **Необходима таргетная профилактика в группах риска**
2. Требуется индукция иммуносупрессии
3. **Предлагается избегать токсических уровней ингибиторов кальциейрина; избегать использования ингибиторов mTOR**
4. Использование других иммуносупрессантов - в соответствии с протоколом Центра трансплантации
5. Предлагается использование статинов (защита эндотелия)
6. Строгая коррекция АД (не допускать высокого уровня)
7. Профилактика ЦМВ-инфекции во всех группах риска
8. Завершение вакцинации до включения в «Лист ожидания»
9. Не выполнять АВО-несовместимые трансплантации и избегать трансплантации при наличии донор-специфических анти-HLA антител



Режим защиты эндотелия!

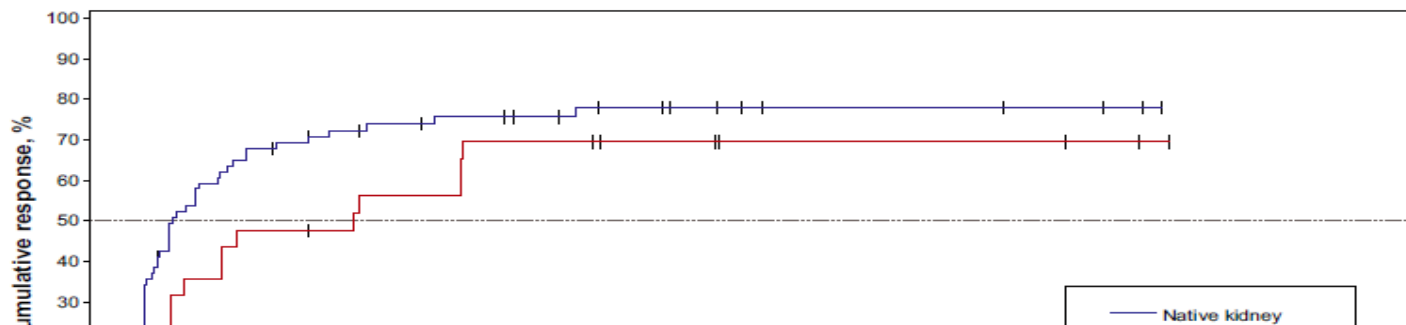


Эффективность лечения рецидива аГУС после ТП экулизумабом зависит от сроков начала терапии

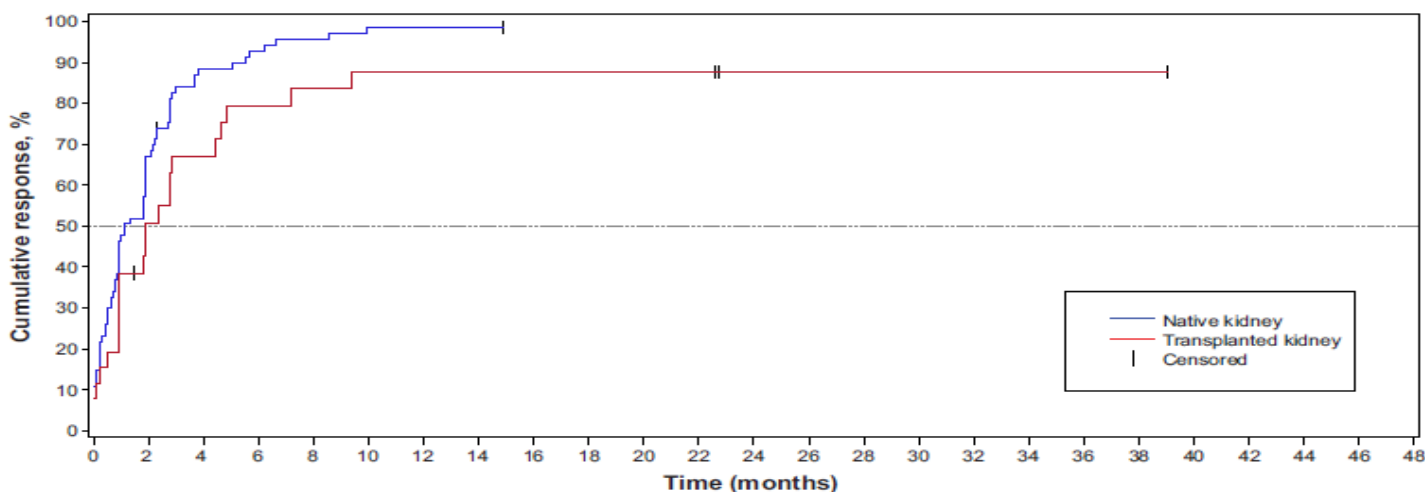


Чем раньше начато лечение рецидива аГУС после трансплантации почки, тем эффективнее происходит восстановление функции ренального трансплантата

Сравнение времени полного и гематологического ответа ТМА на экулизумаб пациентов с нативными почками и реципиентов РТ с аГУС



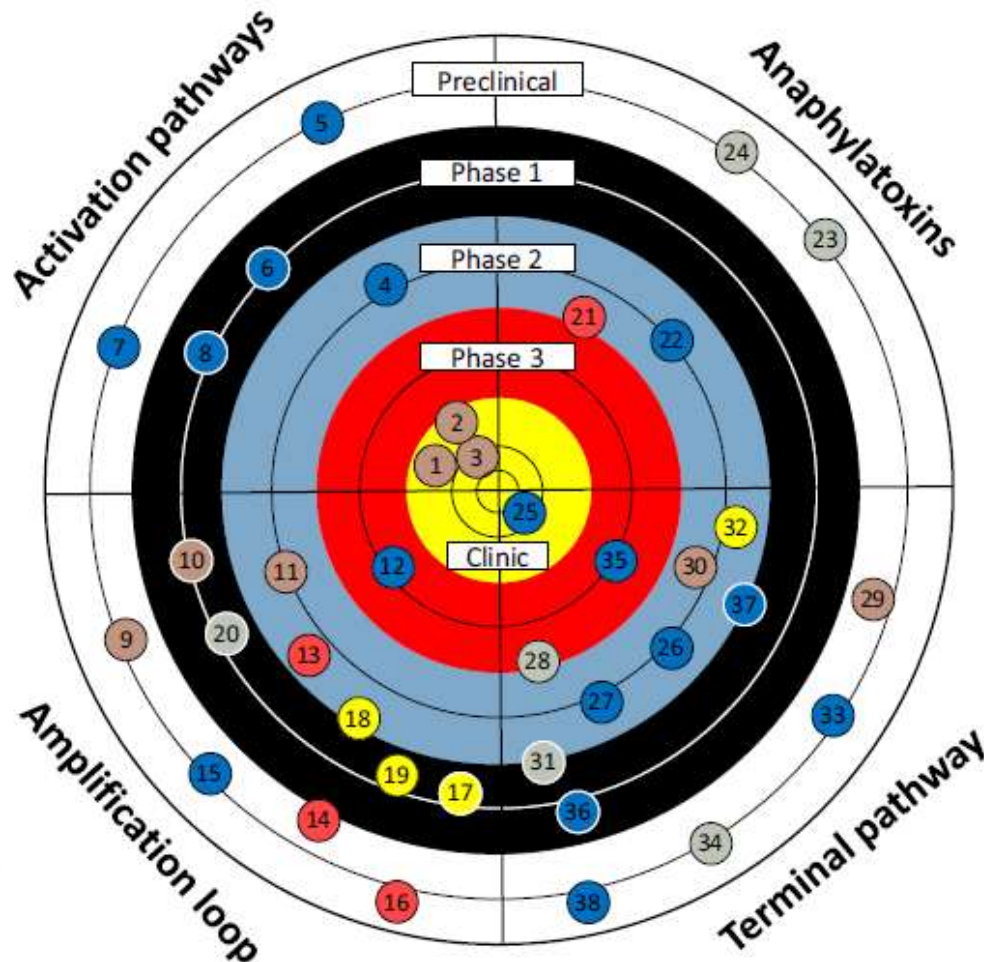
Ренальный трансплантата более чувствителен к повреждающему действию комплемента в сравнении с нативными почками!



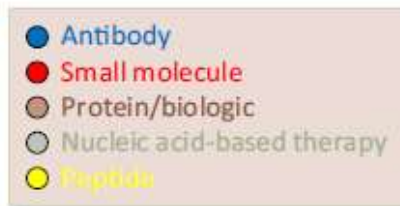
Время гематологического ответа ТМА

Перспективы: новые препараты, воздействующие на систему комплемента

1. Cinryze; C1inh
2. Berinert; C1inh
3. Ruconest; rC1inh
4. OMS721
5. OMS906
6. TNT-009
7. PRO-02
8. ANX005
9. AMY-201
10. TT30 (ALXN-1102)
11. Mirococept
12. Lampalizumab (IVT)
13. ACH-4471
14. CFD and CFB inhibitors (Novartis)
15. NM9401 and bikaciomab
16. Properdin inhibitor (Novelmed)
17. Compstatin derivative APL-1; (nebulized)
18. Compstatin derivative APL-2 (SC, long-lasting in Ph1; IVT formulation in Ph2)
19. Cp40/AMY-101 (compstatin derivative)
20. IONIS-FB-LRx



21. CCX-168
22. IFX1
23. NOX-D19 to NOX-D21
24. DF-2593A
25. Eculizumab
26. LFG316
27. CLG561 (monotherapy and in combination with LFG316; IVT)
28. Zimura (IVT)
29. SOBI-005
30. Coversin
31. ALN-CC5
32. RA101495
33. Regenesance; anti-C6 mAb
34. Regenesance; C6 antisense
35. Next-generation Soliris, ALXN1210
36. Next-generation Soliris ALXN5500
37. SKY59/RG6107
38. Mubodina



Заключение

- ТМА трансплантированной почки – клинико-морфологический феномен, имеющий **многообразные причины**, и развивающийся *de novo* или как возвратная патология
- ТМА оказывает **выраженное негативное влияние на выживаемость** реципиентов и ренальных трансплантатов
- Наиболее частыми причинами *de novo* ТМА являются **токсичность ИК и антитело-опосредованное отторжение трансплантата**, а возвратной ТМА – **рецидив аГУС**
- 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, в отдельных случаях – блокада комплемента
- В лечении и профилактике возвратного аГУС после ТП препаратом первой линии является экулизумаб