



Оригинальная статья

Тромботическая микроангиопатия после трансплантации почки: причины, клинические особенности и исходы

Прокопенко Е.И.¹ • Щербакова Е.О.¹ • Кантария Р.О.¹ • Степанов В.А.¹

Актуальность. Тромботическая микроангиопатия (ТМА) – клинко-морфологический феномен, характеризующийся специфическим поражением сосудов микроциркуляторного русла, микроангиопатической гемолитической анемией, поражением различных органов-мишеней. ТМА после трансплантации почки (ТП) – серьезное осложнение, оказывающее негативное влияние на выживаемость реципиентов и трансплантатов. **Цель** – проанализировать сроки, причины возникновения, особенности течения и исходов ТМА у реципиентов ренального трансплантата. **Материал и методы.** Проведено комплексное обследование и наблюдение 697 пациентов, которым в 2003–2019 гг. в одном центре было выполнено 728 ТП от посмертных доноров. Наличие ТМА трансплантированной почки подтверждалось во всех случаях морфологически. **Результаты.** Выявлено 32 эпизода ТМА трансплантата у 32 пациентов, таким образом, частота ТМА составила 4,4%. Все случаи развились после ТП *de novo*, возвратной ТМА не наблюдалось. ТМА была системной у 37,5%, локально-почечной – у 62,5% пациентов. Медиана срока развития ТМА после трансплантации составила 0,55 [0,1–51,6] месяца. Группы пациентов с ТМА

и без ТМА не различались по полу, возрасту, индексу массы тела, структуре основных диагнозов, виду и продолжительности диализа до ТП, характеру иммуносупрессивной терапии, частоте хирургических, урологических, инфекционных, сердечно-сосудистых и онкологических осложнений. Пациенты с ТМА чаще имели отторжение трансплантата (25,0 против 11,2%, $p=0,035$) и первично нефункционирующий трансплантат (28,1 против 4,9%, $p<0,001$). Наличие ТМА оказывало негативное влияние на исходы операции: кумулятивная выживаемость трансплантатов у пациентов без ТМА и с ТМА составила через 1 год после ТП 91 и 44%, через 5 лет – 68 и 25% соответственно ($p<0,001$). Ведущими причинами ТМА были донорская патология (31,2%), антитело-опосредованное отторжение (28,1%) и нефротоксичность циклоспорина/такролимуса (21,9%), доля других причин составила 18,8%. У 68,7% пациентов имелось сочетание этиологических факторов ТМА. Реципиенты с нефротоксичностью ингибиторов кальциейрина имели более благоприятный прогноз по сравнению с больными с другими причинами ТМА. **Заключение.** ТМА после ТП – нечастое, но серьезное осложнение, ухудшающее выживаемость трансплантатов

и нередко угрожающее жизни реципиентов. ТМА в большинстве случаев развивается в ранний период после операции, однако сроки ее появления могут быть любыми. Для улучшения исходов ТМА необходима ранняя диагностика, основанная на клинической настороженности и быстром выполнении биопсии ренального трансплантата при подозрении на ТМА, а также своевременное лечение с учетом причины возникновения данного осложнения.

Ключевые слова: трансплантация почки, тромботическая микроангиопатия, токсичность ингибиторов кальциейрина, антитело-опосредованное отторжение, атипичный гемолитико-уремический синдром

Для цитирования: Прокопенко ЕИ, Щербакова ЕО, Кантария РО, Степанов ВА. Тромботическая микроангиопатия после трансплантации почки: причины, клинические особенности и исходы. Альманах клинической медицины. 2020;48(3):177–86. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-022.

Поступила 13.04.2020; доработана 05.05.2020; принята к публикации 06.05.2020; опубликована онлайн 27.05.2020

Тромботическая микроангиопатия (ТМА) – термин, описывающий целый ряд заболеваний различной этиологии, протекающих с повреждением эндотелия и развитием тромбозов сосудов микроциркуляторного русла. Феномен ТМА характеризуется типичной морфологической картиной и клинической триадой – Кумбс-негативной гемолитической анемией с шизоцитозом (появлением особых форм поврежденных эритроцитов), тромбоцитопенией, ишемическим поражением различных органов, способствующим развитию полиорганной

недостаточности [1]. Однако возможно развитие субклинической и даже локально-почечной микроангиопатии без системных проявлений, которая диагностируется только с помощью нефробиопсии [2, 3].

ТМА, развивающаяся после трансплантации почки (ТП), оказывает негативное влияние на исходы операции как для реципиентов, так и для трансплантатов [4, 5]. В одном из исследований показатель четырехлетней выживаемости ренальных трансплантатов был в 2 раза ниже у пациентов с ТМА в сравнении с группой без ТМА, в другом



Прокопенко

Елена Ивановна – д-р мед. наук, профессор кафедры трансплантологии, нефрологии и искусственных органов факультета усовершенствования врачей¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7686-9816>

✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация. Тел.: +7 (495) 684 57 91. E-mail: renalnephron@gmail.com

Щербаква Евгения

Оттовна – канд. мед. наук, ассистент кафедры трансплантологии, нефрологии и искусственных органов факультета усовершенствования врачей¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3817-6477>

Кантария Русудана

Отаровна – канд. мед. наук, доцент кафедры трансплантологии, нефрологии и искусственных органов факультета усовершенствования врачей¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4388-7759>

Степанов Вадим

Анатович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. хирургического отделения трансплантации почки¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0881-0599>

летальность реципиентов составила 50% через 3 года после выявления ТМА [6, 7]. Наиболее низкая однолетняя выживаемость трансплантатов (всего 41%) наблюдалась при сочетании ТМА с антитело-опосредованным отторжением [8].

Частота развития ТМА после ТП в последние два десятилетия варьирует от 0,93 до 6,1% [7–9], хотя в более ранних исследованиях сообщалось о более высоких значениях этого показателя. ТМА в трансплантате возникает как возвратная патология (чаще всего у пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом (ГУС)) или как заболевание *de novo*, при этом причинами (или триггерами) ТМА могут быть генетически обусловленные нарушения регуляции системы комплемента, гуморальное (антитело-опосредованное) отторжение, применение ингибиторов кальцинейрина (ИК) или mTOR-ингибиторов, вирусные инфекции, онкологические осложнения, беременность, наличие антифосфолипидных антител [4, 10, 11]. В недавнем клинико-морфологическом исследовании было показано, что посттрансплантационная ТМА часто ассоциирована с несколькими возможными причинами у одного пациента, и в большинстве случаев (около 60%) нелегко установить ведущий этиологический фактор [12]. Подходы к терапии ТМА после ТП пока не стандартизированы, но обычно используются следующие меры: устранение триггерных факторов (например, лечение отторжения, вирусной инфекции), уменьшение экспозиции ИК, применение антикоагулянтов, плазмообмен, введение внутривенного иммуноглобулина (часто в сочетании с плазмообменом), при возвратном атипичном ГУС или ТМА *de novo* с выраженной активацией комплемента – блокада системы комплемента с помощью экулизумаба, препарата моноклональных анти-C5 антител [4, 11, 13–15]. В целом информации о клинических особенностях и исходах ТМА после ТП недостаточно, а отечественных работ обнаружить вовсе не удалось.

Целью настоящего исследования было проведение анализа сроков, причин возникновения, особенностей течения и исходов ТМА у реципиентов ренального трансплантата.

Материал и методы

В исследование включены 697 пациентов, которым в 2003–2019 гг. было выполнено 728 ТП от посмертных доноров в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Среди реципиентов мужчин было 57,4%, женщин – 42,6%. Медиана возраста больных в момент ТП составила 43,0 [33,8; 52,1] года, индекса массы тела – 24,7 [21,3; 27,8] кг/м².

Основные заболевания, послужившие причиной терминальной хронической почечной недостаточности, распределились следующим образом: хронический гломерулонефрит составил 52,9%, аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек – 9,6%, аномалии развития мочевой системы, в том числе в сочетании с вторичным хроническим пиелонефритом, – 9,3%, гипертонический нефросклероз – 6,6%, системные и редкие заболевания – 5,8%, хронический тубулоинтерстициальный нефрит, в том числе подагрический, – 5,2%, диабетическая нефропатия – 4,1%, мочекаменная болезнь – 2,6%, первичный хронический пиелонефрит – 1,2%, стеноз почечных артерий – 1,1%, другие заболевания – 1,5%.

До ТП лечение гемодиализом получали 63,9% пациентов, перитонеальным диализом – 24,6%, перитонеальным диализом с переходом на гемодиализ – 5,9%, гемодиализом с переходом на перитонеальный диализ – 0,8%, до начала заместительной почечной терапии (ЗПТ) оперированы 4,8% больных. Медиана продолжительности ЗПТ до ТП составила 19,5 [9,2; 36,2] месяца. Средний срок холодовой ишемии донорских органов был 17 [12; 22] часов. Индукционная терапия препаратами анти-CD25+ антител (базиликсимаб или даклизумаб) была проведена при 84,6% операций, антилимфоцитарными препаратами – при 3,8%, без индукции антителами выполнено 11,5% трансплантаций. Реципиенты получали поддерживающую трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию одним из ИК, кортикостероидами, препаратом из группы микрофенолатов или азатиоприном либо эверолимусом. Основой иммуносупрессии в 73,8% случаев был такролимус, в 26,2% – циклоспорин А. Медиана сроков наблюдения после ТП составила 62,2 [19,9; 106,7] месяца.

Наличие ТМА трансплантированной почки подтверждалось во всех случаях морфологически: прижизненным исследованием ткани трансплантатов, полученной при толстоигольной биопсии, или анализом удаленных трансплантатов. Исследование биоптатов проводилось в лаборатории морфологической диагностики патологии почек Московского городского нефрологического центра ГБУЗ г. Москвы «ГКБ № 52 ДЗМ». Удаленные ренальные трансплантаты исследовались в патологоанатомическом отделении ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. ТМА расценивалась как локально-почечная, если имелись только ее морфологические признаки в биоптате трансплантированной почки, иногда в сочетании с изолированным повышением

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация



лактатдегидрогеназы. ТМА считали системной при наличии микроангиопатии трансплантата и появлении развернутой микроангиопатической гемолитической анемии в сочетании с любыми органами поражениями (центральная нервная система, сердце, легкие, желудочно-кишечный тракт). Единичные случаи сочетания поражения только трансплантата с тромбоцитопенией, микроангиопатической гемолитической анемией также расценивались как системная ТМА.

Статистическая обработка данных. Показатели с распределением, отличающимся от нормального, описывались как медиана [первый квартиль; третий квартиль]; качественные показатели даны в долях (процентах) либо в абсолютных значениях. Межгрупповой анализ данных проводился с помощью критерия Манна – Уитни. Для оценки достоверности различия качественных признаков (долей в группах) использовали критерий χ^2 . Сравнение выживаемости ренальных трансплантатов в группах больных проводилось с помощью метода Каплана – Мейера при использовании логрангового критерия (log-rank test). При оценке выживаемости трансплантатов смерть с функционирующим трансплантатом считалась его потерей. В качестве критического уровня значимости различий в сравниваемых группах был принят уровень 0,05. Статистическую обработку данных проводили в программе IBM SPSS Statistics v17.0 (IBM, США).

Результаты

Всего нами было выявлено 32 эпизода ТМА трансплантата у 32 пациентов, таким образом, частота случаев ТМА составила 4,4% всех трансплантаций. Все случаи возникли после трансплантации *de novo*, возвратной ТМА мы не наблюдали. ТМА была системной у 12 (37,5%), локально-почечной – у 20 (62,5%) пациентов. Полиорганная недостаточность развилась у 7 из 12 (58,3%) больных с системной ТМА, или у 21,9% всех пациентов с ТМА. В большинстве случаев ТМА возникала в ранние послеоперационные сроки: медиана срока развития ТМА после ТП составила 0,55 [0,1; 51,6] месяца.

Группы пациентов с ТМА после ТП и без ТМА не различались по полу, возрасту, индексу массы тела, причине терминальной хронической почечной недостаточности, виду ЗПТ и продолжительности диализа до ТП. Не наблюдалось и статистически значимых различий по возрасту органного донора, продолжительности холодовой ишемии донорского органа, характеру индукционной иммуносупрессивной терапии. Несколько чаще ТМА

возникла у пациентов, получающих базисную иммуносупрессию такролимусом, по сравнению с больными на циклоспорине А, однако различия не достигли статистической значимости (5,2 против 2,1%, $p=0,052$). Сроки наблюдения после ТП были меньше в группе ТМА – 3,7 [1,4; 39,5] месяца по сравнению с группой без ТМА – 65,3 [22,2; 107,9] месяца, $p<0,001$.

Группы реципиентов с ТМА и без ТМА не различались по частоте хирургических (послеоперационные кровотечения, гематомы, разрывы трансплантата, тромбозы сосудистых анастомозов), урологических, инфекционных, сердечно-сосудистых и онкологических осложнений (рис. 1). В то же время пациенты с ТМА, развившейся после ТП, чаще, чем больные без ТМА, имели отторжение трансплантата – 25,0% (8 из 32) против 11,2% (78 из 696, $p=0,035$), и первично нефункционирующий трансплантат (ПНТ): 28,1% (9 из 32) против 4,9% (34 из 696, $p<0,001$).

Доля ПНТ в общей группе пациентов была равна 5,9% (43 из 728), при этом 20,1% (9 из 43) всех ПНТ составили трансплантаты с ТМА.

Мы изучили темпы восстановления функции пересаженных органов в посттрансплантационном периоде и показатели их состояния при выписке пациентов из стационара в группах с ТМА и без ТМА, естественно, исключив из анализа ПНТ (табл. 1).

Как видно из табл. 1, пациенты с ТМА имели большую продолжительность периода олигурии



Рис. 1. Характеристика послеоперационных осложнений у реципиентов ренального трансплантата с тромботической микроангиопатией (ТМА) и без таковой; 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

Таблица 1. Особенности функционирования ренальных трансплантатов в раннем послеоперационном периоде у пациентов с наличием и отсутствием тромботической микроангиопатии (без учета первично нефункционирующих трансплантатов)

Показатель		Медиана [1-й квартиль; 3-й квартиль]	Минимум – максимум	Значение <i>p</i>
Продолжительность периода олигурии после операции, сут	без ТМА	0,0 [0,0; 7,0]	0 – 47	0,034
	ТМА	5,5 [0,0; 20,0]	0 – 27	
Срок нормализации креатинина сыворотки, сут	без ТМА	8,0 [4,0; 17,0]	1 – 58	0,003
	ТМА	21,0 [10,0; 26,0]	3 – 47	
Креатинин сыворотки при выписке, ммоль/л	без ТМА	0,11 [0,09; 0,14]	0,04 – 0,45	< 0,001
	ТМА	0,17 [0,14; 0,23]	0,07 – 0,42	
СКФ при выписке, мл/мин/1,73 м ²	без ТМА	62,0 [46,0; 80,0]	13 – 170	< 0,001
	ТМА	37,0 [22,0; 56,2]	18 – 79	
Протеинурия при выписке, г/сут	без ТМА	0,49 [0,26; 0,8]	0,0 – 12,2	0,584
	ТМА	0,45 [0,28; 0,58]	0,16 – 1,0	

СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ТМА – тромботическая микроангиопатия

после ТП и более длительный срок нормализации сывороточного креатинина в сравнении с больными, у которых ТМА не развилась. Кроме того, при первичной выписке из стационара реципиенты с ТМА имели статистически значимо более высокие уровни креатинина сыворотки и более низкие значения скорости клубочковой фильтрации, чем пациенты без ТМА, но показатели суточной протеинурии у них не различались.

Выживаемость трансплантированных органов в группе ТМА была существенно хуже, чем у реципиентов без данного осложнения (рис. 2). При этом большинство потерь трансплантатов произошло в первые месяцы после операции. Кумулятивная выживаемость трансплантатов у пациентов без ТМА и с ТМА составила через 1 год после ТП

91 и 44%, через 5 лет – 68 и 25% соответственно, $p < 0,001$.

Действительно, исходы трансплантации в группе ТМА нельзя назвать удовлетворительными. Из 32 пациентов с ТМА продолжают наблюдаться с функционирующим трансплантатом только 8 (25%), потеряли трансплантат и вернулись на диализ после преимущественно короткого периода функционирования трансплантата – 15 (46,9%), имели ПНТ – 9 (28,1%) больных. Двум (13,3%) из 15 пациентов, вернувшихся на ЗПТ, в последующем выполнена повторная успешная ТП. Случаев смерти при работающем трансплантате не было. Медиана срока функционирования трансплантата у вернувшихся на ЗПТ до полной потери функции составила всего 3,6 [0,47; 52,1] месяца. В настоящее время в группе перенесших ТМА живы 26 пациентов (81,25%), умерли – 6 (18,75%). Все летальные исходы произошли после потери трансплантата. Из умерших 1 пациент погиб в отдаленные сроки (через 8 лет) после потери трансплантата в результате несчастного случая, остальные 5 умерли в ближайшее время после удаления трансплантата, медиана временного промежутка между трансплантатэктомией и смертью составила 12 [0; 46] суток. Причинами смерти этих пяти пациентов были сердечно-сосудистые осложнения – в двух случаях, продолжающаяся системная ТМА с полиорганной недостаточностью – еще в двух случаях, сепсис с последующим ишемическим инсультом – в одном случае.

Большое клиническое значение имеют причины развития ТМА после трансплантации. По нашим данным, у 68,75% пациентов имелась одна причина вышеуказанного осложнения, у 25% – комбинация

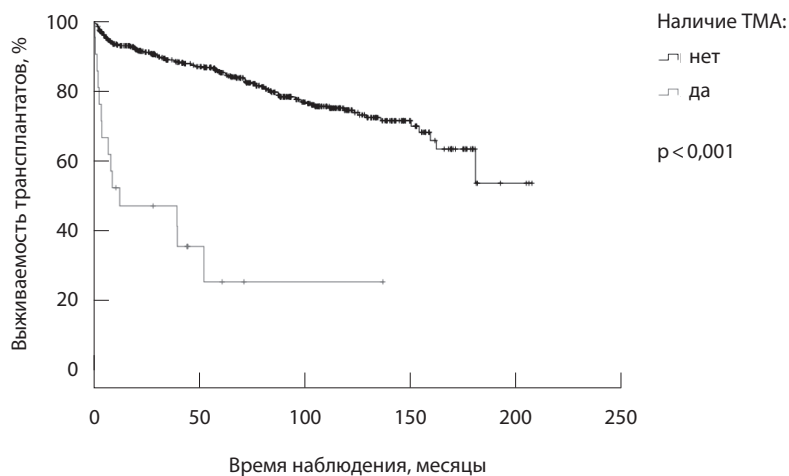


Рис. 2. Выживаемость ренальных трансплантатов у пациентов в зависимости от наличия тромботической микроангиопатии (ТМА)



двух причин, у 6,25% причины ТМА остались неясными (табл. 2).

Четко выделяются три ведущие причины развития ТМА после ТП: донорская патология (хроническая ТМА, существовавшая в организме донора почек при его жизни) – 10 (31,25%) случаев ТМА, гуморальное (антитело-опосредованное) отторжение трансплантата – 9 (28,1%) и нефротоксичность ИК – 7 (21,9%) случаев. У части реципиентов к донорской патологии присоединился пиелонефрит трансплантата и острая нефротоксичность ИК, в этих случаях в биоптатах наблюдались и элементы острой ТМА. Гуморальное отторжение также иногда сочеталось с признаками токсичности ИК, носительством антифосфолипидных антител или признаками вирусного поражения трансплантата, однако во всех случаях, по нашему мнению, играло ведущую роль в патогенезе ТМА. У одного пациента с первичным антифосфолипидным синдромом, несмотря на профилактическое применение прямых антикоагулянтов, после трансплантации развилась «чистая» ТМА (без признаков нефротоксичности ИК и отторжения). У этого же больного в рамках основного заболевания в период лечения гемодиализом наблюдались множественные повторные тромбозы сосудистых доступов, поэтому ТП была выполнена по ургентным показаниям. Однако мы не могли уверенно трактовать ТМА трансплантата у данного больного как возвратную, поскольку биопсия собственных почек у него не выполнялась. У другой пациентки ведущей причиной (или триггером) ТМА была тяжелейшая генерализованная инфекция, вызванная вирусом простого герпеса, при этом признаки нефротоксичности ИК были выражены незначительно. У двух пациентов с «чистой» (локально-почечной) ТМА трансплантата после тщательного обследования нам так и не удалось установить причину развития данного осложнения. И, наконец, у двух пациентов, имеющих крайне тяжелое течение

Таблица 2. Причины тромботической микроангиопатии у пациентов после трансплантации почки

Причина возникновения ТМА	Количество пациентов, n (%)
Донорская патология как ведущая причина	10 (31,25)
только донорская патология	6 (18,75)
донорская патология и пиелонефрит трансплантата	2 (6,25)
донорская патология и нефротоксичность ИК	2 (6,25)
Гуморальное отторжение как ведущая причина	9 (28,1)
только гуморальное отторжение	6 (18,75)
гуморальное отторжение и нефротоксичность ИК	1 (3,12)
гуморальное отторжение и антифосфолипидные антитела	1 (3,12)
гуморальное отторжение и вирусная инфекция	1 (3,12)
Нефротоксичность ИК как ведущая причина	7 (21,9)
только нефротоксичность ИК	6 (18,75)
нефротоксичность ИК и пиелонефрит трансплантата	1 (3,12)
Атипичный ГУС <i>de novo</i>	2 (6,25)
Антифосфолипидные антитела	1 (3,12)
Вирусная инфекция и нефротоксичность ИК	1 (3,12)
Причины не ясны	2 (6,25)
Всего	32 (100)

ГУС – гемолитико-уремический синдром, ИК – ингибиторы кальцинейрина, ТМА – тромботическая микроангиопатия

При наличии двух причин ТМА первой указана ведущая причина

системной ТМА в сочетании с полиорганной недостаточностью, развившейся в ранний период после операции, мы ретроспективно диагностировали посттрансплантационный атипичный ГУС *de novo*.

Представлялось важным проанализировать структуру причин ТМА у пациентов с данным осложнением, имевших различные исходы ТП. Оказалось, что группы, сформированные

Таблица 3. Структура ведущих причин тромботической микроангиопатии у пациентов с различными исходами трансплантации почки, n (%)

Исход ТМА	Донорская патология	Нефротоксичность ИК	Гуморальное отторжение	Другие причины	Всего
Имеют функционирующий трансплантат	3 (37,5)	4 (50)	1 (12,5)	0	8 (100)
Вернулись на ЗПТ	3 (20)	2 (13,3)	8 (53,3)	2 (13,3)	15 (100)
Имели ПНТ	4 (44,4)	1 (11,1)	1 (11,1)	3 (33,3)	9 (100)

ЗПТ – заместительная почечная терапия, ИК – ингибиторы кальцинейрина, ПНТ – первично нефункционирующий трансплантат, ТМА – тромботическая микроангиопатия

Точный критерий Фишера 10,727; $p=0,068$

в зависимости от причины развития ТМА, характеризовались и разными исходами ТП, хотя различия и не достигли статистической значимости (табл. 3).

У пациентов, продолжающих наблюдаться с функционирующим трансплантатом после перенесенной ТМА, в качестве причины микроангиопатии лидировала нефротоксичность ИК (50% всех случаев). Вместе с тем в этой группе значительную часть составляли реципиенты с донорской патологией (37,5%). В группе больных, потерявших трансплантат и вернувшихся на ЗПТ, безусловно, преобладало отторжение (53,3%). Наконец, наиболее частой причиной наличия ПНТ была донорская ТМА (44,4%). У трети пациентов с ПНТ выявлялись другие причины ТМА: в одном случае это был антифосфолипидный синдром, в другом – атипичный ГУС, развившийся после ТП *de novo*. Еще в одном случае ПНТ причина ТМА была не совсем ясна, однако нельзя было исключить патологию системы комплемента (то есть по сути – также атипичный ГУС, но без достаточных клинико-лабораторных доказательств).

В лечении пациентов с ТМА были использованы следующие методы: плазмообмен в 23 (71,9%) случаях, гепарин – в 29 (90,6%), внутривенный иммуноглобулин – в 12 (37,5%), ритуксимаб – в 2 (6,25%) случаях. Еще у одного пациента с отторжением был применен антитимоцитарный глобулин. Следует отметить, что ритуксимаб использовался только у больных с ТМА на фоне гуморального отторжения трансплантата, а внутривенный иммуноглобулин – у реципиентов с отторжением и/или тяжелой вирусной инфекцией. При наличии клинико-морфологических признаков нефротоксичности ИК дозы и целевые концентрации циклоспорина А / такролимуса в крови корректировались в сторону снижения.

Обсуждение

ТМА после ТП – нечастое клиническое событие, но последствия данного осложнения могут быть весьма серьезными. В нашем исследовании, охватившем все ТП, выполненные в одном центре за последние 17 лет, частота ТМА составила 4,4%, что можно признать средним показателем согласно данным других публикаций последних лет [7–9]. По-видимому, все случаи ТМА развились после ТП *de novo*, поскольку ни у кого из наших больных с микроангиопатией не было анамнестических / морфологических данных о ТМА в прошлом или клинического диагноза атипичного ГУС. В общей когорте атипичный ГУС с высоким риском рецидива после трансплантации имели 2 пациентки, но

им ТП выполнялась на фоне профилактической комплементблокирующей терапии с продолжением ее в посттрансплантационном периоде согласно существующим рекомендациям [16], и у этих больных возвратная ТМА не развилась.

ТМА, поражающая как собственные почки, так и ренальный трансплантат, может быть локально-почечной или системной. При системном поражении наблюдается развитие микроангиопатической гемолитической анемии с тромбоцитопенией и резким снижением гемоглобина, повышением лактатдегидрогеназы, снижением гаптоглобина, появлением шизоцитов в мазке крови, а также поражение кроме почек (почечного трансплантата) других органов-мишеней – головного мозга, сердца, легких, поджелудочной железы и др. Обращает на себя внимание достаточно высокая частота системной ТМА (37,5%) среди всех случаев ТМА у наших пациентов. В исследованиях С.М. Teixeira и соавт. [8] и V. Broecker и соавт. [12] частота системного поражения у реципиентов ренального трансплантата с ТМА была ниже, чем в нашей группе, – 25 и 18% соответственно. Однако в другой работе при развитии ТМА после ТП такие признаки системности, как шизоцитоз и тромбоцитопения, описываются у 33 и 41% пациентов соответственно, что приближается к полученным нами данным [6].

Группы реципиентов с ТМА и без ТМА в нашем центре не различались по основным демографическим характеристикам и характеру ЗПТ до трансплантации, а также по возрасту донора и продолжительности холодовой ишемии донорского органа. Ранее опубликованы данные о существенно более низкой частоте ТМА при выполнении ТП от живых родственных доноров по сравнению с трансплантациями от посмертных доноров (0,8 против 7,3%) [17], однако мы не проводили такое сравнение, поскольку включили в анализ пересадки органов только от посмертных доноров.

Наши реципиенты с ТМА не отличались значимо от пациентов без ТМА по характеру иммуносупрессивной терапии и частоте хирургических, урологических, инфекционных, сердечно-сосудистых и онкологических осложнений, хотя в отношении двух последних видов осложнений делать какие-то выводы сложно по той причине, что опухоли и сердечно-сосудистые события развиваются в основном в позднем посттрансплантационном периоде, а существенная часть больных с ТМА потеряла трансплантат в первые 6 месяцев после операции.

В то же время пациенты с ТМА чаще имели отторжение трансплантата и ПНТ. Если взаимосвязь отторжения, преимущественно антителоопосредованного, и ТМА хорошо известна [8, 12,



18], то данных о том, как часто ТМА приводит к получению ПНТ (в англоязычных источниках “never-functioning transplant” – «никогда не функционирующий трансплантат»), нам найти не удалось – возможно, из-за того, что трансплантационные центры редко открывают статистику ранних осложнений, и особенно – данные о частоте ПНТ. В нашем исследовании у каждого пятого пациента с ПНТ причиной этого неблагоприятного исхода была именно ТМА. У тех пациентов с ТМА, у которых ренальные трансплантаты не были утрачены в результате перенесенной микроангиопатии, отмечались более низкие показатели почечной функции при выписке из стационара по сравнению с группой реципиентов без ТМА.

Несмотря на то что анализируемая нами группа реципиентов с ТМА была невелика, удалось выявить статистически значимое снижение выживаемости почечных трансплантатов у больных ТМА в сравнении с пациентами без этого осложнения, что совпадает с результатами абсолютного большинства подобных исследований [6–8, 12, 17, 19]. Смертей с функционирующим трансплантатом в группе ТМА не было, однако 18,75% пациентов с ТМА погибли позже, после потери трансплантата, при этом большинство летальных исходов наблюдалось в ближайшее время после трансплантатаэктомии. Основными причинами смерти этих больных были сердечно-сосудистые осложнения и/или продолжающаяся системная ТМА, что позволяет сделать вывод: ТМА представляет собой угрозу не только для трансплантата, но и для жизни пациентов после ТП.

Согласно данным литературы, наиболее частыми причинами ТМА *de novo* после ТП служат нефротоксичность ИК и антитело-опосредованное отторжение, но могут встречаться и другие этиологические факторы по отдельности или в сочетании – инфекции, другие лекарственные препараты (не ИК), онкологические осложнения, беременность, наличие антифосфолипидных антител, генетические аномалии белков-регуляторов комплемента (как при возвратном атипичном ГУС) [1, 3, 4, 6, 8, 9, 12, 19–22]. В нашем исследовании ведущими причинами ТМА также выступали нефротоксичность и антитело-опосредованное отторжение, однако к ним добавился еще один важный фактор – донорская (предсуществующая) хроническая ТМА. Донорская патология ни в одном случае не вызывала сомнений, поскольку в биоптатах обоих органов из пар, полученных от одного донора, выявлялись однотипные изменения в виде хронической ТМА, при том что биопсии были выполнены в очень ранние сроки после трансплантации.

Наличие этой причины ТМА у части реципиентов, по-видимому, служит неизбежным следствием использования доноров с «расширенными критериями» (оправданным в условиях жесткого дефицита донорских органов во всем мире), а также противоречивой предсказательной ценности в отношении дальнейшей функции трансплантатов результатов «нулевых» биопсий [23, 24]. В нашей практике показатели почечной функции у доноров с выявленной впоследствии (уже в организме реципиента) ренальной ТМА во всех случаях не выходили за рамки допустимых для осуществления изъятия почек. Следует отметить, что почти у 60% пациентов с донорской ТМА почечная функция восстановилась, более трети продолжают наблюдаться с функционирующим трансплантатом по настоящее время.

Интересно, что исходы ТМА зависели от основной ее причины: наиболее благоприятными они были при нефротоксичности ИК, наихудшими – при гуморальном отторжении, а также у пациентов с другими причинами, куда входили антифосфолипидный синдром, тяжелая вирусная инфекция и атипичный ГУС *de novo*. Донорская ТМА заняла промежуточную позицию, хотя процент ПНТ в этой группе был наиболее высоким. Примечательно, что у каждого четвертого пациента с ТМА имелось сочетание двух возможных причин данного осложнения, что соответствует концепции о мультифакториальном характере посттрансплантационной ТМА [12]. В нашем исследовании различия по исходам в зависимости от причины различия по исходам в зависимости от причины ТМА не имели статистической значимости, возможно, из-за небольшого числа пациентов в группах. В то же время хорошо известно, что острое и хроническое отторжение представляет собой основную причину потерь ренальных трансплантатов, а неспецифический нефросклероз с признаками нефротоксичности ИК или без таковых в наименьшей степени влияет на отдаленный прогноз ТП [25, 26].

Следует подчеркнуть, что установление причины ТМА, ее возвратного или *de novo* характера бывает нелегкой задачей. У двух реципиентов с неблагоприятным исходом трансплантации, у которых после тщательного обследования с исключением других причин микроангиопатии мы диагностировали атипичный ГУС *de novo*, не было анамнестических признаков системной ТМА. У одного из больных причиной терминальной хронической почечной недостаточности считался хронический гломерулонефрит (к сожалению, без морфологического подтверждения), у второго – гипертонический нефросклероз. У обоих пациентов артериальная гипертензия появилась

в молодом возрасте, а почечная недостаточность прогрессировала до диализной стадии достаточно быстро, в течение нескольких лет. Конечно, в этих случаях не был полностью исключен рецидив ТМА в трансплантате, но четко отнести ТМА к возвратной патологии было трудно из-за отсутствия как данных морфологического исследования нативных почек, так и клинической картины ТМА в анамнезе. Возможно, эти пациенты страдали комплемент-опосредованной ТМА, ассоциированной с артериальной гипертензией, без классических гематологических проявлений и с неблагоприятным почечным прогнозом, изучение которой началось совсем недавно [22, 27].

Лечение ТМА проводилось различными методами (плазмообмен, внутривенный иммуноглобулин, антикоагулянты, ритуксимаб при гуморальном отторжении, противовирусная терапия, снижение экспозиции ИК) с учетом причины данного осложнения и современных подходов к терапии ТМА в целом. При неэффективности лечения и особенно прогрессировании системной ТМА выполнялось удаление трансплантата, что, как правило, способствовало быстрому исчезновению системного поражения. Мы не приводим результаты различных видов лечения из-за малочисленности групп, в которых применялись конкретные лечебные опции.

Заключение

ТМА после ТП – нечастое, но серьезное осложнение, негативно влияющее на выживаемость трансплантатов и в ряде случаев угрожающее жизни реципиентов. ТМА чаще развивается в ранние сроки после операции и более чем у 60% пациентов имеет локально-почечный характер, поэтому ведущую роль в ее диагностике играет биопсия ренального трансплантата. Однако примерно у одной трети пациентов ТМА приобретает системный характер с появлением микроангиопатической гемолитической анемии и экстраренальных поражений, нередко приводящих к полиорганной

дисфункции. Именно у этих пациентов наиболее высок риск летального исхода. Основными причинами ТМА после ТП признаются гуморальное отторжение и нефротоксичность ИК, но при использовании доноров «с расширенными критериями» причиной ТМА трансплантата может становиться и донорская патология, в том числе с системными проявлениями. Не следует забывать и о редких причинах посттрансплантационной ТМА: вирусных инфекциях, антифосфолипидном синдроме, патологии регуляции комплемента и др. Из всех пациентов с ТМА прогноз в отношении сохранения функционирующего трансплантата более благоприятен, по-видимому, у больных с нефротоксичностью ИК. Реципиенты с гуморальным отторжением и нарушениями регуляции активности комплемента имеют очень высокий риск потери трансплантированного органа.

Для своевременного выявления ТМА после трансплантации необходима клиническая настороженность и быстрое выполнение биопсии трансплантата при его дисфункции, особенно у пациентов в раннем послеоперационном периоде с повышением лактатдегидрогеназы, тенденцией к снижению тромбоцитов, падением уровня гемоглобина, необъяснимым кровопотерей, и любыми экстраренальными симптомами. Однако необходимо помнить, что ТМА может возникнуть в любые сроки после трансплантации. После подтверждения диагноза ТМА лечение, учитывающее причину ее развития, должно быть начато как можно быстрее, а при неэффективности терапии трансплантатэктомия также должна быть выполнена оперативно с учетом того, что неработающий ренальный трансплантат с тяжелым микроангиопатическим повреждением «запускает» и поддерживает системную ТМА. В целом проблема прогнозирования, своевременной диагностики и лечения ТМА после ТП окончательно не решена и требует дальнейших исследований с выработкой единых протоколов ведения пациентов с этим грозным осложнением. ☺

Дополнительная информация

Финансирование

Исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ ГБУЗ МО МНИКИ им. М.Ф. Владимирского, финансирование осуществлялось за счет средств, выделенных на утвержденные научно-исследовательские работы.

Конфликт интересов

Е.И. Прокопенко участвовала в качестве лектора в образовательных программах компаний «Алексон Фарма» и «Генериум». Остальные авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Благодарности

Авторы выражают благодарность за проведенные морфологические исследования сотрудникам лаборатории морфологической диагностики патологии почек Московского городского нефрологического центра ГБУЗ г. Москвы «ГКБ № 52 ДЗМ» д.м.н. Е.С. Столяревич и Т.Р. Жилинской, а также всем сотрудникам патологоанатомического отделения ГБУЗ МО МНИКИ им. М.Ф. Владимирского.



Литература / References

- Bommer M, Wöfle-Guter M, Bohl S, Kuchenbauer F. The Differential Diagnosis and Treatment of Thrombotic Microangiopathies. *Dtsch Arztebl Int.* 2018;115(19):327–34. doi: 10.3238/arztebl.2018.0327.
- Козловская НЛ, Демьянова КА, Кузнецов ДВ, Кучиева АМ, Боброва ЛА, Столяревич ЕС. «Субклиническая» тромботическая микроангиопатия при атипичном гемолитико-уремическом синдроме: единичный случай или закономерность? *Нефрология и диализ.* 2014;16(2):280–7. [Kozlovskaya NL, Demyanova KA, Kuznetsov DV, Kuchieva AM, Bobrova LA, Stolyarevich ES. [Atypical haemolytic uremic syndrome with "subclinical" thrombotic microangiopathy: a single case or regularity?] *Nephrology and Dialysis.* 2014;16(2): 280–7. Russian.]
- de Azevedo FVA, Maia DG, de Carvalho JF, Rodrigues CEM. Renal involvement in antiphospholipid syndrome. *Rheumatol Int.* 2018;38(10):1777–89. doi: 10.1007/s00296-018-4040-2.
- Garg N, Rennke HG, Pavlakis M, Zandi-Nejad K. De novo thrombotic microangiopathy after kidney transplantation. *Transplant Rev (Orlando).* 2018;32(1):58–68. doi: 10.1016/j.trre.2017.10.001.
- Epperla N, Hemauer K, Hamadani M, Friedman KD, Kreuziger LB. Impact of treatment and outcomes for patients with posttransplant drug-associated thrombotic microangiopathy. *Transfusion.* 2017;57(11):2775–81. doi: 10.1111/trf.14263.
- Caires RA, Marques ID, Repizo LP, Sato VA, Carmo LP, Machado DJ, de Paula FJ, Nahas WC, David-Neto E. De novo thrombotic microangiopathy after kidney transplantation: clinical features, treatment, and long-term patient and graft survival. *Transplant Proc.* 2012;44(8):2388–90. doi: 10.1016/j.transproceed.2012.07.039.
- Reynolds JC, Agodoa LY, Yuan CM, Abbott KC. Thrombotic microangiopathy after renal transplantation in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2003;42(5):1058–68. doi: 10.1016/j.ajkd.2003.07.008.
- Teixeira CM, Tedesco Silva Junior H, Moura LAR, Proença HMS, de Marco R, Gerbase de Lima M, Cristelli MP, Viana LA, Felipe CR, Medina Pestana JO. Clinical and pathological features of thrombotic microangiopathy influencing long-term kidney transplant outcomes. *PLoS One.* 2020;15(1):e0227445. doi: 10.1371/journal.pone.0227445.
- Satoskar AA, Pelletier R, Adams P, Nadasdy GM, Brodsky S, Pesavento T, Henry M, Nadasdy T. De novo thrombotic microangiopathy in renal allograft biopsies – role of antibody-mediated rejection. *Am J Transplant.* 2010;10(8):1804–11. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03178.x.
- Rafat C, Coppo P, Fakhouri F, Frémeaux-Bacchi V, Loirat C, Zuber J, Rondeau E. [Hemolytic and Uremic Syndrome and Related Thrombotic Microangiopathies: Treatment and Prognosis]. *Rev Med Interne.* 2017;38(12):833–9. doi: 10.1016/j.revmed.2017.07.005. French.
- Abbas F, El Kossi M, Kim JJ, Sharma A, Halawa A. Thrombotic microangiopathy after renal transplantation: Current insights in de novo and recurrent disease. *World J Transplant.* 2018;8(5):122–41. doi: 10.5500/wjt.v8.i5.122.
- Broecker V, Bardsley V, Torpey N, Perera R, Montero R, Dorling A, Bentall A, Neil D, Willcombe M, Berry M, Roufousse C. Clinical-pathological correlations in post-transplant thrombotic microangiopathy. *Histopathology.* 2019;75(1):88–103. doi: 10.1111/his.13855.
- Burton SA, Amir N, Asbury A, Lange A, Hardinger KL. Treatment of antibody-mediated rejection in renal transplant patients: a clinical practice survey. *Clin Transplant.* 2015;29(2):118–23. doi: 10.1111/ctr.12491.
- Scully M, Goodship T. How I treat thrombotic thrombocytopenic purpura and atypical haemolytic uraemic syndrome. *Br J Haematol.* 2014;164(6):759–66. doi: 10.1111/bjh.12718.
- Gonzalez Suarez ML, Thongprayoon C, Mao MA, Leeaphorn N, Bathini T, Cheungpasitporn W. Outcomes of Kidney Transplant Patients with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Treated with Eculizumab: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2019;8(7):919. doi: 10.3390/jcm8070919.
- Goodship TH, Cook HT, Fakhouri F, Fervenza FC, Frémeaux-Bacchi V, Kavanagh D, Nester CM, Noris M, Pickering MC, Rodríguez de Córdoba S, Roumenina LT, Sethi S, Smith RJ; Conference Participants. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2017;91(3):539–51. doi: 10.1016/j.kint.2016.10.005.
- Satoh S, Saito K, Harada H, Okumi M, Saito M; Survey Committee for TA-TMA of the Japan Society for Transplantation. Survey of thrombotic microangiopathy within 1 week after kidney transplantation between 2010 and 2015 in Japan. *Clin Exp Nephrol.* 2019;23(4):571–2. doi: 10.1007/s10157-018-1655-2.
- Vo AA, Sinha A, Haas M, Choi J, Mirocha J, Kawaji J, Peng A, Villicana R, Jordan SC. Factors Predicting Risk for Antibody-mediated Rejection and Graft Loss in Highly Human Leukocyte Antigen Sensitized Patients Transplanted After Desensitization. *Transplantation.* 2015;99(7):1423–30. doi: 10.1097/TP.0000000000000525.
- Saikumar Doradla LP, Lal H, Kaul A, Bhaduria D, Jain M, Prasad N, Thammishetti V, Gupta A, Patel M, Sharma RK. Clinical profile and outcomes of De novo posttransplant thrombotic microangiopathy. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2020;31(1):160–8. doi: 10.4103/1319-2442.279936.
- De Keyzer K, Van Laecke S, Peeters P, Vanholder R. De novo thrombotic microangiopathy induced by cytomegalovirus infection leading to renal allograft loss. *Am J Nephrol.* 2010;32(5):491–6. doi: 10.1159/000321328.
- Vilayur E, de Malmarche J, Trevillian P, Ferreira D. Metastatic lung adenocarcinoma-associated thrombotic microangiopathy in a renal transplant recipient. *BMJ Case Rep.* 2018;11(1):e226707. doi: 10.1136/bcr-2018-226707.
- Timmermans SAMEG, Abdul-Hamid MA, Potjewijd J, Theunissen ROMFH, Damoiseaux JGMC, Reutelingsperger CP, van Paassen P; Limburg Renal Registry. C5b9 Formation on Endothelial Cells Reflects Complement Defects among Patients with Renal Thrombotic Microangiopathy and Severe Hypertension. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29(8):2234–43. doi: 10.1681/ASN.2018020184.
- De Paolis P, Colonnelli R, Favaro A, Salem F, Vignally P, Carriero C, Iappelli M, Di Giulio S. Expanded Criteria Donor Kidney Transplantation: Comparative Outcome Evaluation Between Single Versus Double Kidney Transplantation at 8 Years: A Single Center Experience. *Transplant Proc.* 2016;48(2):329–32. doi: 10.1016/j.transproceed.2016.02.007.
- Wang CJ, Wetmore JB, Cray GS, Kasiske BL. The Donor Kidney Biopsy and Its Implications in Predicting Graft Outcomes: A Systematic Review. *Am J Transplant.* 2015;15(7):1903–14. doi: 10.1111/ajt.13213.
- Sellarés J, de Freitas DG, Mengel M, Reeve J, Einecke G, Sis B, Hidalgo LG, Famulski K, Matas A, Halloran PF. Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence. *Am J Transplant.* 2012;12(2):388–99. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03840.x.
- Столяревич ЕС, Жилинская ТР, Артюхина ЛЮ, Ким ИГ, Зайденов ВА, Томиллина НА. Морфологическая структура патологии почечного аллотрансплантата и ее влияние на отдаленный прогноз. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2018;20(1):45–54. doi: 10.15825/1995-1191-2018-1-45-54. [Stolyarevich ES, Zhilinskaya TR, Artyukhina LYU, Kim IG, Zaydenov VA, Tomilina NA. [Morphological structure of late renal graft dysfunction and its effect for long-term results]. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs.* 2018;20(1):45–54. Russian. doi: 10.15825/1995-1191-2018-1-45-54.]
- Timmermans SAMEG, Abdul-Hamid MA, Vanderlocht J, Damoiseaux JGMC, Reutelingsperger CP, van Paassen P; Limburg Renal Registry. Patients with hypertension-associated thrombotic microangiopathy may present with complement abnormalities. *Kidney Int.* 2017;91(6):1420–5. doi: 10.1016/j.kint.2016.12.009.



Thrombotic microangiopathy after kidney transplantation: causes, clinical specifics and outcomes

E.I. Prokopenko¹ • E.O. Shcherbakova¹ • R.O. Kantaria¹ • V.A. Stepanov¹

Background: Thrombotic microangiopathy (TMA) is a clinical and morphological phenomenon characterized by specific microvascular injury, microangiopathic hemolytic anemia, and damage of various target organs. TMA after kidney transplantation (post-renal transplant TMA) is a serious complication affecting the recipient and graft survival. **Aim:** To analyze the timing, causes, specifics of the clinical course and outcomes of TMA in renal transplant recipients. **Materials and methods:** This one-center study was based on a comprehensive examination and follow-up of 697 patients who had undergone 728 kidney transplantations (KT) from deceased donors in 2003–2019. Post-transplant TMA of the renal graft was confirmed morphologically in all cases. **Results:** We identified 32 episodes of post-transplant TMA in 32 patients; thus, the incidence of TMA was 4.4%. All cases developed after KT *de novo*; no recurrent TMA was observed. TMA was systemic in 37.5% and locally renal in 62.5% of the patients. The median time to the development of post-transplant TMA was 0.55 (range, 0.1 to 51.6) months. The patients with TMA did not differ from those without by gender, age, body mass index, underlying disorders, type and duration of dialysis before KT, protocols of immunosuppressive therapy, incidence of surgical, urological, infectious, cardiovascular and oncological complications. The patients with TMA were significantly more likely to have graft rejection (25.0% vs 11.2%, $p=0.035$) and a never-functioning transplant (28.1% vs 4.9%, $p<0.001$). The presence of TMA negatively affected the transplantation outcomes. The cumulative 1-year graft survival in the patients without and with TMA was 91% and

44%, respectively, whereas their 5-year survival rates were 68% and 25% ($p<0.001$). The leading causes of TMA were: donor pathology (31.2%), antibody-mediated rejection (28.1%), and cyclosporine/tacrolimus nephrotoxicity (21.9%); the proportion of other causes was 18.8%. A combination of TMA etiological factors was identified in 68.7% of the recipients. The recipients with of calcineurin inhibitors nephrotoxicity had a more favorable prognosis compared to those with other causes of TMA. **Conclusion:** Post-renal transplant TMA is an infrequent but serious complication that worsens the graft survival and often is life-threatening for recipients. In most cases, TMA develops in the early post-operative period; however, it can occur any time thereafter. To improve the outcome of TMA, early diagnosis is necessary based on clinical suspicion and a prompt biopsy of the renal graft with suspected TMA. Treatment should be started quickly with consideration of the cause of the complication.

Key words: kidney transplantation, thrombotic microangiopathy, calcineurin inhibitors toxicity, antibody-mediated rejection, atypical hemolytic uremic syndrome

For citation: Prokopenko EI, Shcherbakova EO, Kantaria RO, Stepanov VA. Thrombotic microangiopathy after kidney transplantation: causes, clinical specifics and outcomes. Almanac of Clinical Medicine. 2020;48(3):177–86. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-022.

Received 13 April 2020; revised 5 May 2020; accepted 6 May 2020; published online 27 May 2020

Elena I. Prokopenko – MD, PhD, Professor, Chair of Transplantology, Nephrology and Artificial Organs, Postgraduate Training Faculty; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7686-9816>

✉ 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 684 57 91.
E-mail: renalnephron@gmail.com

Evgeniya O. Shcherbakova – MD, PhD, Assistant, Chair of Transplantology, Nephrology and Artificial Organs, Postgraduate Training Faculty; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3817-6477>

Rusudana O. Kantaria – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Transplantology, Nephrology and Artificial Organs, Postgraduate Training Faculty; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4388-7759>

Vadim A. Stepanov – MD, PhD, Senior Research Fellow, Surgical Department of Kidney Transplantation; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0881-0599>

Funding

The study was performed according to the planned research activities in Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI) and financed from the budget allocated for the approved research projects.

Conflict of interests

E.I. Prokopenko participated as a lecturer in the educational programs supported by Alexion Pharma and Generium. Other authors declare no conflict of interests.

Authors' contributions

All the authors have contributed significantly to the study conduct and preparation of the paper, have read and approved its final version before the publication.

Acknowledgments

The authors are grateful for the morphological studies to E.S. Stolyarevich, MD, PhD, and T.R. Zhilinskaya, morphologists (Laboratory of Morphological Diagnostics of Kidney Pathology at the Moscow City Nephrology Center, City Clinical Hospital No. 52 of the Moscow Department of Health), and to all employees of the Pathological Department of Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI).

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation