

На правах рукописи

ДЕМЬЯНОВА КСЕНИЯ АНДРЕЕВНА

**РОЛЬ ИЗМЕНЕНИЙ КОМПЛЕМЕНТА В РАЗВИТИИ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК У  
БОЛЬНЫХ С МИКРОАНГИОПАТИЧЕСКИМИ СИНДРОМАМИ**

14.01.29 – нефрология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва - 2018

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор,

**Козловская Наталья Львовна**

**Официальные оппоненты:**

**Прокопенко Елена Ивановна** – доктор медицинских наук, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского» кафедра трансплантологии, нефрологии и искусственных органов факультета усовершенствования врачей, профессор кафедры;

**Захарова Елена Викторовна** – кандидат медицинских наук, ГБУЗ "Городская клиническая больница имени С.П. Боткина" Департамента Здравоохранения г. Москвы, 24 нефрологическое отделение, заведующая отделением

**Ведущее учреждение:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 года в \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д.208.040.05. при ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет) по адресу 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, строение 2

С диссертацией можно ознакомиться в научном отделе ЦНМБ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет) : 119034, Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1 и на сайте организации: [www.sechenov.ru](http://www.sechenov.ru)

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_2018 года.

**Ученый секретарь диссертационного совета**

д.м.н., доцент

**Брагина Анна Евгеньевна**

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность исследования**

Комплемент- это мощная неспецифическая система защиты организма от внешних агрессий и внутренних нарушений (Ricklin D. 2010). Её работа строго контролируется целым рядом регуляторных факторов. В некоторых случаях функционирование системы нарушается, что вызывает безудержную активацию комплемента с образованием избыточного количества мембран-атакующего комплекса (МАК) (Meri S. 2013). Воздействие МАК приводит к повреждению и лизису как патологических агентов, так и собственных клеток, включая клетки эндотелия, что, в свою очередь, запускает процесс микротромбообразования. На сегодняшний день известно несколько заболеваний, основным клинико-морфологическим проявлением которых является синдром тромботической микроангиопатии. В нефрологии это, в первую очередь, атипичный Гемолитико-Уремический Синдром (а-ГУС), в патогенезе которого неконтролируемая активация системы комплемента играет ключевую роль, что было впервые доказано в 1998 г. (Warwicker P. 1998). Однако, помимо аГУС, четко определена роль дисрегуляции комплемента при С3-нефропатии, при которой именно патология комплемента является основным звеном патогенеза (Servais A, 2007). Участие комплемента в развитии и других нефрологических заболеваний (разные морфологические варианты гломерулонефритов: IgA-нефропатия, мембранопролиферативный, мембранозный, волчаночный нефрит, экстракапиллярный гломерулонефрит с полулуниями при АНЦА-васкулитах) сегодня интенсивно изучается (Noris M., Remuzzi G., 2015). Обсуждается роль комплемента в патогенезе антифосфолипидного синдрома (АФС) и тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП) (Breen K., 2012; Cataland S.R., 2014). Кроме того, интерес к этой проблематике связан с созданием и внедрением в клиническую практику лекарственного препарата, эффективно блокирующего систему комплемента, который успешно применяется для лечения аГУС (Legendre С.М., 2013). Таким образом, исследования роли комплементарных факторов в развитии тромботической микроангиопатии необходимы для разработки современных подходов к диагностике и лечению вышеперечисленных заболеваний.

### **Степень разработанности темы**

Изменения системы комплемента при атипичном ГУС были продемонстрированы во многих исследованиях зарубежных авторов. Несмотря на сходство клинической картины аГУС и катастрофического антифосфолипидного синдрома (КАФС), роль комплемента в развитии КАФС до настоящего времени не изучалась. При этом участие комплемента в патогенезе классических вариантов АФС не вызывает сомнений и было установлено и в отечественных (Козловская Н.Л. 2006), и в зарубежных (G.Girardi 2009) работах. Исходя из этого, выбранная тема диссертационного исследования представляет интерес как с точки

зрения фундаментального изучения роли комплемента в развитии жизнеугрожающего состояния у 1% больных с антифосфолипидными антителами, так и с точки зрения практического применения полученных данных для обследования и лечения больных с КАФС.

### **Цель исследования**

Оценить изменения системы комплемента у больных с КАФС в сравнении с аГУС для выработки подходов к обследованию и лечению больных.

### **Задачи исследования**

1. Сравнить клинико-лабораторные проявления и характер течения острого эпизода тромботической микроангиопатии у больных КАФС и аГУС
2. Исследовать содержание в сыворотке крови белков, принимающих участие в формировании С3 конвертазы альтернативного пути комплемента (АПК) – факторы В, D, а также активность компонентов комплемента С3,С4 у больных КАФС и аГУС
3. Определить содержание и активность белков, регулирующих работу АПК – фактора Н и фактора I у больных КАФС и аГУС
4. Провести сравнительный анализ изменений системы комплемента у больных КАФС и аГУС

### **Научная новизна исследования**

Впервые в отечественной нефрологической практике предпринято сравнительное исследование ультраредких заболеваний – атипичного гемолитико-уремического синдрома (аГУС) и катастрофического антифосфолипидного синдрома (КАФС): дана их клинико-лабораторная характеристика, проведено исследование комплементарных факторов, принимающих участие в формировании комплекса С3 конвертазы АПК и регуляторов его активности.

Продемонстрировано сходство клинических проявлений острого эпизода ТМА при КАФС и аГУС с преобладанием полиорганной недостаточности у пациентов с АФА-ассоциированным микротромбообразованием.

Впервые в отечественной «взрослой» нефрологической практике выполнено генетическое исследование системы комплемента, результаты которого у больных аГУС демонстрируют сходство российской когорты пациентов (хотя и небольшой) и европейской популяции.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Полученные данные позволяют дополнить имеющиеся теории патогенеза КАФС, предполагая вклад дисрегуляции комплемента в процессы как повреждения эндотелия, так и

генерализации микротромбообразования, что обосновывает проведение дальнейших исследований в этой области.

Результаты проведенного исследования могут быть использованы в клинической практике как обоснование для назначения комплемент блокирующей терапии пациентам с КАФС в случаях, когда традиционные методы лечения не эффективны.

#### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Клинические проявления и характер течения острого эпизода ТМА у пациентов с КАФС и аГУС имеют сходные черты, что создает предпосылки к сопоставимым исходам заболеваний
2. При КАФС и аГУС наблюдаются сходные изменения факторов комплемента, формирующих С3-конвертазу, и факторов, регулирующих работу АПК
3. КАФС развивается у тех пациентов с антифосфолипидными антителами, которые имеют генетический дефект в системе комплемента

#### **Степень достоверности к апробации результатов**

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на следующих конференциях: «Неделя Нефрологии в Москве-2013» (Москва, ноябрь 2013г.), 53-й Международный конгресс нефрологов ERA-EDTA (Вена, май 2016 г.), IV Конгресс ассоциации нефрологов новых независимых государств (Минск, сентябрь 2016г.).

Апробация работы состоялась 25 апреля 2018 года на совместном заседании кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет) и кафедры внутренних болезней факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В.Ломоносова.

#### **Личный вклад автора**

Вклад автора заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования – от теоретического обоснования и практической реализации поставленных задач (сбор анамнеза, оценки объективных данных, забора проб крови и определения сывороточных концентраций изучаемых показателей, статистической обработки и анализа полученных данных) до обсуждения результатов в научных публикациях и их внедрения в практику.

#### **Внедрение результатов работы в практику**

Результаты диссертационной работы используются в клинической практике отделений нефрологии и «искусственная почка» УКБ №3 клиники нефрологии им. Е.М. Тареева Первого МГМУ имени И.М. Сеченова, отделения нефрологии ГБУЗ ГКБ им. А.К. Ерамишанцева Департамента Здравоохранения г. Москвы и в учебном процессе кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии МПФ Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет).

#### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.29 – нефрология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальностей, конкретно – пунктам 1, 4, 5, 10 паспорта нефрологии.

### **Публикация материалов исследования**

По материалам диссертации опубликовано 8 печатных работ в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 154 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственного исследования, их обсуждения, заключения, выводов и практических рекомендаций. Диссертация иллюстрирована 36 таблицами и 21 рисунком, 6-ю клиническими наблюдениями. Список литературы включает 143 источника, из них 4 отечественных.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Исследование проводилось на базе клиники нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева УКБ №3 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский университет). Общеклинические и иммунологические исследования выполнены в межклинической лаборатории Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет).

В исследование были включены 79 пациентов с острым эпизодом ТМА: 38 (48,1%) женщин и 41 (51,9%) мужчина в возрасте от 18 до 73 лет (средний возраст  $33,05 \pm 11,55$ ). Острый эпизод ТМА диагностировали на основании данных лабораторных анализов: признаки Кумбс-негативной микроангиопатической гемолитической анемии (МАГА) (снижение гемоглобина в крови в сочетании с повышением ЛДГ и/или со снижением гаптоглобина и/или шизоцитозом в мазке периферической крови) и тромбоцитопении (количество тромбоцитов менее 150 000 в 1 мкл. или снижение их числа  $>25\%$  от базального уровня) у пациентов с острым повреждением почек (ОПП), изолированным или сочетающимся с нарушением функции других органов вследствие микроциркуляторных тромбозов.

Критерии включения в исследование:

1. Возраст пациентов старше 18 лет
2. Диагноз КАФС; установленный на основании критериев 2002 г. (TAORMINA): поражение 3-х и более органов, систем или/и тканей, подтвержденное морфологическим и/или визуализирующими методами исследования (компьютерная томография, магнитно-резонансное исследование, ультразвуковая доплерография), развитие болезни одномоментно или в срок не более одной недели, морфологическое подтверждение окклюзии мелких сосудов хотя бы в одном органе/ткани и лабораторное обнаружение антифосфолипидных

антител (волчаночный антикоагулянт и/или антикардиолипиновые антитела и/или антитела к  $\beta$ 2-гликопротеину 1) – у 30 пациентов.

3. Диагноз аГУС; установленный при наличии полного симптомокомплекса тромботической микроангиопатии: тромбоцитопении, микроангиопатической гемолитической анемии и признаков поражения почек (повышение креатинина и/или снижение скорости клубочковой фильтрации и/или изменения в анализах мочи), при исключении других форм тромботических микроангиопатий – у 49 больных.

Среди пациентов КАФС у 18 (60,0%) диагностирован первичный АФС, у 12 (40,0%) – вторичный АФС при СКВ. У 8 пациентов (27,6%) КАФС оказался первым клиническим проявлением обеих болезней.

В исследование не включались пациенты с тромботической тромбоцитопенической пурпурой (ТТП), типичным гемолитико-уремическим синдромом (СТЕС-ГУС) и вторичными ТМА, ассоциированными с ВИЧ-инфекцией, злокачественными опухолями, химио- и радиотерапией, применением ингибиторов кальцийнейрина и трансплантацией органов, а также с другими заболеваниями, характеризующимися полиорганным поражением (системные васкулиты, сепсис с ДВС-синдромом, инфекционный эндокардит).

#### **Дизайн исследования**

Работа состояла из ретроспективной и проспективной частей (рис.1) В ретроспективную часть были включены пациенты с диагнозом КАФС или аГУС, перенесшие острую ТМА и наблюдавшиеся в Клинике нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им.Е.М.Тареева в 2001 – 2011 гг. В проспективную группу были включены пациенты с этими же диагнозами, госпитализированные или консультированные в Клинике в период с 2012 по 2017 г. включительно. Некоторые больные в момент манифестации острой ТМА были госпитализированы в стационары по месту жительства или пребывания, поэтому мы анализировали острый эпизод на основании медицинской документации, что обуславливает недостаточную полноту информации в ряде случаев. Так, данные об уровне ЛДГ получены только у 20 больных КАФС и у 44 – аГУС. В ретроспективную группу было включено 18 (60%) пациентов с КАФС и 5 – с аГУС (10,2%). При сравнении ретро- и проспективной групп при обеих формах ТМА по лабораторным параметрам и спектру органного поражения оказалось, что по основным лабораторным показателям больные не различались, а клинические проявления ТМА были сходными. Это позволило для дальнейшего анализа объединить больных ретроспективной и проспективной групп каждой нозологической формы в единую группу. Таким образом, первую группу составили 30 больных катастрофическим антифосфолипидным синдромом (средний возраст –  $35,2 \pm 12$  лет), вторую – 49 пациентов атипичным гемолитико-уремическим синдромом (средний возраст –  $28,3 \pm 13$  лет).

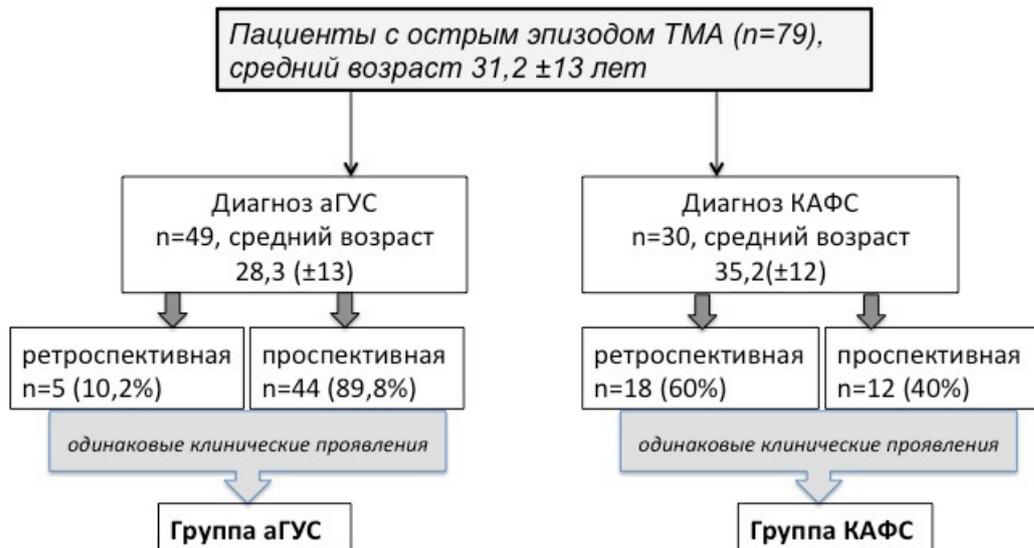


Рисунок 1. Группы больных

Все больные имели признаки поражения почек. У большинства больных в группе аГУС поражение почек было представлено острым повреждением почек (ОПП) – n=36 (73,4%), а в группе КАФС – синдромом сосудистой нефропатии (n=20; 66,7%). Под ОПП понимали острое снижение функции почек – нарастание креатинина крови более чем на 26,4 мкмоль/л (0,3 мг/дл) в течение 2-х суток или повышение концентрации креатинина крови в 1,5 раза от базального уровня в течение 7 суток или диурез менее 0,5 мл/кг/ч в течение 6 часов ( в соответствии с рекомендациями KDIGO от 2012 г).

**Синдром сосудистой нефропатии** регистрировали у пациентов с нарушением функции почек (снижение СКФ в сочетании с повышением креатинина или изолированное) и артериальной гипертензией, независимо от наличия или отсутствия мочевого синдрома. Изолированная АГ не учитывалась как проявление нефропатии.

**Критериями АГ** являлись уровень систолического АД  $\geq 140$  мм. рт.ст. и/или уровень диастолического АД  $\geq 90$  мм. рт. ст. до назначения антигипертензивных препаратов. При уровне АД 140-159/90-99 артериальную гипертонию считали мягкой, при уровне 160-179/100-109 – умеренной, АД  $\geq 180/110$  АГ - тяжелой. Транзиторной АГ считали эпизоды повышения АД при обычно нормальных его значениях и отсутствии ангиопатии сетчатки и гипертрофии миокарда левого желудочка. Под злокачественной АГ понимали стойкое повышение диастолического АД более 130 мм.рт.ст при наличии выраженных изменений глазного дна (кровоизлияния в сетчатку, отек диска зрительного нерва, ватообразные экссудаты).

Нарушение функции почек после купирования острого эпизода ТМА констатировали при значении расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-ЕРІ ниже 80 мл/мин и/или уровне креатинина крови выше 1,4 мг/дл. «**Почечным исходом**»

(«почечная летальность») считали достижение терминальной почечной недостаточности (ТПН), требующей проведения заместительной почечной терапии (ЗПТ).

Для оценки выраженности органного поражения в обеих группах использовали **индекс органного поражения**, который рассчитывали как среднее значение числа пораженных органов у каждого пациента.

Обследование больных включало в себя стандартные общеклинические, лабораторные, инструментальные и специальные методы.

### **Специальные методы исследования**

Исследование системы комплемента было выполнено на базе ФГУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора РФ, г.Москва. Исследование содержания факторов H, I, B, D комплемента и функциональной активности фактора H, C3 и C4 компонентов комплемента в сыворотке крови было выполнено у 30 больных (у 10 пациентов с КАФС и у 20 – с аГУС).

Содержание факторов комплемента CFH, CHI, CFB, CFD в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с использованием готовых наборов (AssayMax Human Factor B ELISA Kit, Catalog No. EF7001-1, AssayPro; SEB978Hu Enzyme-linked Immunosorbent Assay Kit For Complement Factor I, Cloud-Clone corp.; HK342 Human Complement Factor H ELISA KIT, Hycult ® biotech; HK343 Human Complement Factor D ELISA KIT, Hycult ® biotech).

Определение функциональной активности компонентов C3 и C4 комплемента проводилось иммуноферментным методом (патент на изобретение №2506594 и № 2495432 Козлов Л.В., Андина С. С., Ромащенко И.А.). Удельную активность фактора H оценивали по количеству CFH, связавшегося с C3b, считая, что только функционально активные молекулы фактора H могут связываться с C3b. Количество связавшегося фактора определяли стандартной тест-системой (ELISA), путем деления величины связавшегося CFH на количество свободного CFH получали значение удельной активности. За норму приняты значения, полученные при исследовании стандартными тест системами пула сывороток контрольной группы, рассчитанные в процентах (от 70 до 130 %). Контрольную группу составили 20 здоровых доноров (10 мужчин, 10 женщин в возрасте 22-48 лет (в среднем 30).

Активность металлопротеиназы ADAMTS-13 в плазме крови определяли методом FRET (fluorescence resonance energy transfer) по гидролизу флюорогенного субстрата металлопротеиназы FRET-S-VWF73 (PeptaNovaGmbH, Germany) и выражали в процентах. Нормальными считали значения от 93 до 120 % (Институт биологии развития им. Н.К.Кольцова РАН)

### **Генетическое исследование**

Молекулярно-генетический анализ выполнен 20-и больным с аГУС (40.8%) Поиск мутаций в клинически значимой части генома человека (экзома) проводился методом

секвенирования лабораторией ООО «Генотек» по панели aГУС, включавшей 14 генов: CFB, CFH, CFHR1, CFHR2, CFHR3, CFHR4, CFHR5, CFI, DGKE, THBD, MCP, C3, C5, ADAMTS13.

Полученные данные интерпретировали с использованием современных рекомендаций Общества по изучению человеческого генома (Human Genome Variation Society):

- Не рекомендуется использовать термины «мутация» и «полиморфизмы»
- Рекомендуется использовать термин «генетические варианты» или «изменения», а также «варианты последовательности»
- Не рекомендуется использовать термин «патогенный», предлагается использовать термин «нарушающий функцию» кодируемого белка
- Для обозначения генетических изменений рекомендуется использовать следующие обозначения:
  - «affects function» – нарушает функцию (влияет на функцию)
  - «probably affects function» –возможно, нарушает функцию
  - «unknown» – влияние на функцию не известно
  - «probably does not affect function»- возможно, не нарушает функцию
  - «does not affect function» - не нарушает функцию
- Все генетические варианты, для которых не определен функциональный эффект, могут обозначаться термином "variants of unknown significance" (VUS) –варианты с неизвестным клиническим значением

### **Статистический анализ**

Полученные данные подвергались статистической обработке при помощи программы SPSS Statistics Version 20, IBM, США. Анализ соответствия вида распределения признака закону нормального распределения проведен с помощью теста Колмогорова-Смирнова и критерия Шапиро–Уилка. В зависимости от соответствия данных нормальному распределению при описании количественных данных использованы следующие расчетные показатели: Me [25;75], где Me – медиана, через точку с запятой значения 25 и 75 перцентилей (при распределении данных, отличающихся от нормального), либо M (SD), где M – среднее арифметическое, SD (Standard deviation) – стандартное отклонение (при нормальном распределении данных). Для проверки согласия наблюдаемых и ожидаемых частот вычислен критерий хи-квадрат ( $\chi^2$ ). Для выявления и оценки характера взаимодействия между различными факторами использовали непараметрический тест ранговой корреляции Спирмена (rs). При проведении сравнения сформированных групп пациентов для признаков, имеющих нормальное распределение, использован критерий Стьюдента. Для признаков, имеющих распределение, отличное от нормального,

использовался критерий Манна–Уитни. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 5 % ( $p = 0,05$ ).

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **Клинико-лабораторная характеристика больных КАФС и аГУС**

Обе группы преимущественно состояли из пациентов молодого возраста (до 45 лет). Однако средний возраст заболевших аГУС был достоверно меньше ( $p=0,019$ ), чем возраст пациентов с КАФС, таблица 1. Соотношение мужчин и женщин в группах несколько различалось: более 50 % пациентов аГУС составляли мужчины, среди пациентов с КАФС, напротив, преобладали женщины (таб.1).

### **Гематологические проявления**

Полную характеристику МАГА удалось получить не у всех больных в связи с отсутствием данных об уровне ЛДГ и тромбоцитов у части больных из ретроспективной группы и у некоторых пациентов, которые в момент острого эпизода поступали в другие стационары. Достоверные гематологические признаки острой ТМА – микроангиопатическая гемолитическая анемия и тромбоцитопения – выявлены у 44 больных с атипичным ГУС (90 %) и у 20 – КАФС (69 %), (таб.1). Несмотря на отсутствие у 5-и пациентов данных о количестве тромбоцитов и/или ЛДГ в момент острого эпизода, этот диагноз в дальнейшем был подтвержден морфологическим исследованием ткани почки, обнаружившим признаки ТМА у 4-х из них, и в одном случае – генетическим исследованием.

Выраженность МАГА была бóльшей при аГУС, в пользу чего свидетельствуют более низкие концентрации гемоглобина крови ( $p=0,064$ ) и более высокий уровень ЛДГ, чем при КАФС (таб. 1). Степень тромбоцитопении также была более выраженной при аГУС. Следует отметить более низкую активность ADAMTS-13 при КАФС, что, по-видимому, отражает генерализованный процесс микротромбообразования при этой патологии.

## Клинико-лабораторная характеристика больных КАФС и аГУС

Признак	КАФС (n=30)	p	аГУС (n=49)
Средний возраст, лет	35,2 (±12)	<b>0,019</b>	28,3 (±13)
Пол, n (%)	Ж-17 (56,7); М- 13 (43,3)	ns	Ж – 21 (42,8); М -28 (57,2)
Тромбоциты, тыс. в мкл	98 [48,5;135,0]	0,181	88,5 [57,2;172,5]
Гемоглобин, г/л	81,4(±23,4)	0,064	69,1 (±17,4)
ЛДГ, Ед/л (норма 240-480)	n=20 615,0[562,5;936,5]	0,787	n=44 813,5[566,25;1312,25]
ADAMTS -13, %	n=7 59 [24;70]	0,035	n=27 77[53;98]

*p* – уровень статистической значимости различий; полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия между группами

## Предрасполагающие факторы (триггеры) острой ТМА

Практически у половины больных как КАФС (53,3%), так и аГУС (44,9%), острый эпизод ТМА развился без установленного триггера (таб.2).

## Провоцирующие факторы острого эпизода ТМА у больных КАФС и аГУС

Триггер	аГУС (n=49)		p	КАФС (n=30)	
	N	%		N	%
неизвестен	22	44,9	0,739	16	53,3
нефротический синдром (НС)	4	8,2	0,066	0	0
инфекция	10	20,4	0,996	6	20
диарея	4	8,2	0,724	4	13,4
беременность	7	14,3	<b>0,010</b>	1	3,3
лекарства	2	4	0,697	3	10

В остальных случаях среди выявленных провоцирующих факторов наиболее значимыми в обеих группах были различные инфекции (таб.2), главным образом респираторные, в том числе инфекция вирусом гриппа H1N1. Диарея предшествовала развитию острой ТМА у 4-х

больных КАФС (14%) и у стольких же – аГУС (8%). У 4-х (8,2%) пациентов с аГУС развитию ТМА предшествовал выраженный нефротический синдром (НС). Во время острого эпизода все они имели характерные гематологические нарушения и ОПП, хотя до развития ТМА функция почек у них была нормальной. Достаточно высокую частоту НС как триггера аГУС в нашей когорте больных, по-видимому, можно рассматривать как ее особенность, обусловленную спецификой нефрологического отделения.

### Характер течения заболевания

Рецидивирующее течение ТМА чаще встречалось у пациентов с аГУС (20,4%), однако без достоверных различий,  $p=0,099$ . Четверо больных аГУС имели по 2 рецидива, пятеро – по 3, и у одного пациента документировано 5 эпизодов острой ТМА. При КАФС рецидивирующее течение имели 2 пациента (6,7%).

### Экстраренальные проявления ТМА

Спектр экстраренальных проявлений при КАФС и аГУС был сходным (таб.3). Однако у больных КАФС чаще развивалась полиорганная недостаточность, протекавшая с вовлечением большего количества органов, и в связи с этим тяжелее.

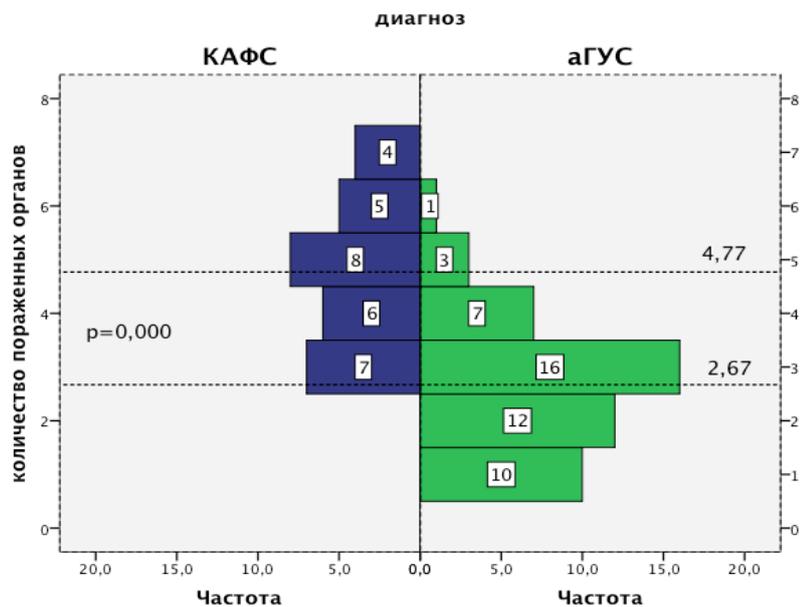
Таблица 3.

Спектр органного поражения у больных КАФС и аГУС

Поражение органов, n(%)	КАФС	p	аГУС
Почки	30(100,0)	-	49(100,0)
Сердце	21 (70,0)	<b>0,000</b>	11(22,4)
ЦНС	20(66,7)	<b>0,002</b>	15(30,6)
Легкие	18(64,3)	0,115	20(40,8)
Кожа	20(66,7)	<b>0,000</b>	0
ЖКТ	19(63,3)	0,285	25(51,0)
Орган зрения	4 (13,3)	0,316	11(22,4)

*p* – уровень статистической значимости различий; полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия между группами

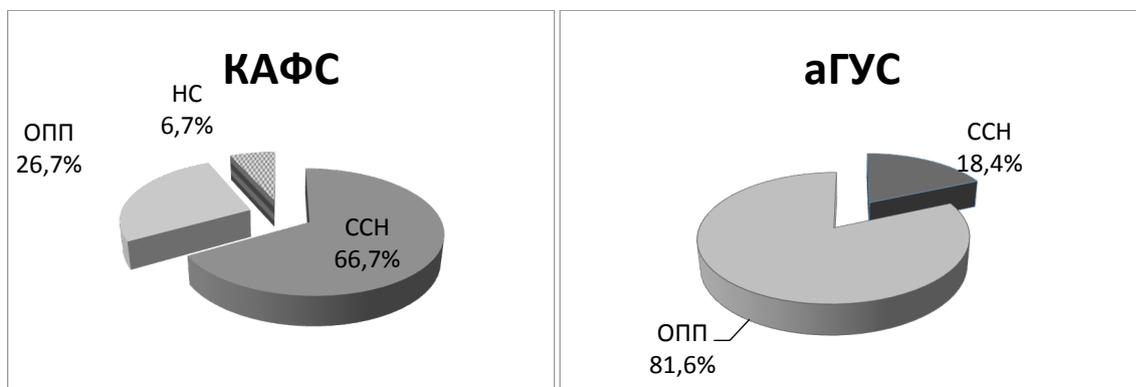
Индекс органного поражения оказался достоверно выше у больных КАФС и составил 4,77 против 2,67 при аГУС ( $p=0,000$ ), (рис.2). В группе КАФС достоверно чаще отмечены поражение сердца, ЦНС и кожи. У 6 больных КАФС (20,0%) развитие полиорганной недостаточности было первым клиническим проявлением болезни. В обеих группах у  $\frac{1}{4}$  пациентов течение острого эпизода осложнялось развитием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС): при КАФС в 6 случаях (20,0%), при аГУС – в 10 (25,6%), что подтверждает возможность развития внутрисосудистого свертывания крови при ТМА.



**Рисунок 2. Индекс органного поражения у больных КАФС и аГУС**

### Характеристика поражения почек

Двумя ведущими синдромами, характеризующими поражение почек у больных с КАФС и аГУС, оказались ОПП и синдром сосудистой нефропатии (рис.3).



**Рисунок 3. Клинические проявления нефропатии при КАФС и аГУС.**

*ССН-синдром сосудистой нефропатии (нарушение функции почек, артериальная гипертония ± мочевого синдром); ОПП – острое повреждение почек.*

Острое повреждение почек (ОПП) было зарегистрировано у 36-и больных аГУС (81,6%), а среди больных КАФС встречалось достоверно реже ( $n=7$ ; 26,7%,  $p=0,000$ ). Синдром сосудистой нефропатии достоверно преобладал у больных с КАФС ( $n=20$ , 66,7%), а среди больных аГУС выявлен в 18,4 % случаев ( $n=9$ ,  $p=0,000$ ).

#### Показатели функции почек

Характеристика функции почек у больных КАФС и аГУС представлена в таблице 4. Мы оценивали медиану максимального значения креатинина в момент острого эпизода и расчетную СКФ по формуле СКД-ЕРІ в его исходе (как правило, перед выпиской из стационара). Показатель конечной СКФ и уровня креатинина определяли только у больных, не достигших почечного исхода на момент окончания острого эпизода (у 13 пациентов с КАФС и у 16 – аГУС). У больных аГУС степень нарушения функции почек была достоверно более выраженной. В группе аГУС больше больных достигли почечного исхода (44,9% vs 30%), (таб.5). Однако среди больных аГУС, не достигших почечного исхода, наблюдалось значительное увеличение СКФ при выписке из стационара, а в некоторых случаях ( $n=7$ , 14,3%) даже полное восстановление последней. Так, медиана концентрации креатинина у больных аГУС в исходе острого эпизода уменьшилась более чем в 4 раза по сравнению с показателями острого периода (с 759 до 160 мкмоль/л,  $p=0,007$ ), тогда как у больных КАФС почечная функция, хотя и была нарушена в меньшей степени, но в дальнейшем практически не изменилась (с 200 до 150 мкмоль/л,  $p=0,918$ ).

В группе КАФС отмечена прямая достоверная связь СКФ в исходе острого эпизода с количеством тромбоцитов в острый период ( $rs=0,449$ ;  $p=0,036$ ) и с уровнем гемоглобина ( $rs=0,565$ ;  $p=0,006$ ). Таким образом, больные КАФС с меньшей выраженностью анемии и тромбоцитопении имели лучший почечный прогноз. В группе аГУС взаимосвязи между гематологическими показателями и СКФ не выявлено.

Таблица 4

#### Показатели функции почек у больных КАФС и аГУС

Показатель	КАФС (n=30)	p	аГУС (n=49)
Креатинин (max), острый эпизод, мкмоль/л	200 [130;432]	0,000	759 [462;1060]
Креатинин в исходе, мкмоль/л	150 [77,5;312,5]	0,858	160 [87,5;205]
СКФ в исходе острого эпизода, мл/мин	49[21;78]	0,214	51[31;78]

**Почечный исход у больных КАФС и аГУС**

Почечный исход, n(%)	КАФС, n=30(%)	p	аГУС, n=49(%)
ТПН	9(30,0)	0,188	22(44,9)
ХБП 1-4 стадий	3(10,0)	0,697	8(16,3)
Восстановление функции почек	10(33,3)	0,782	8(16,3)

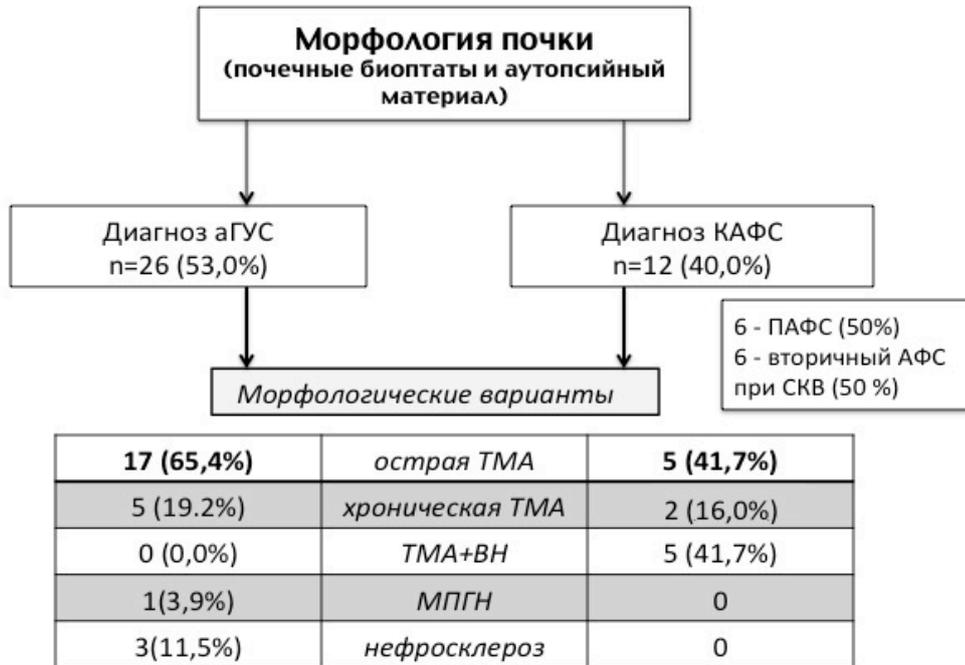
**Артериальная гипертензия (АГ)**

Подавляющее большинство пациентов с КАФС (93,1%) и аГУС (81,6%) в момент острого эпизода имели артериальную гипертензию. Транзиторная АГ отмечена только у 17 пациентов: 8 больных КАФС (26,7%) и 10 – аГУС (20,4%). У остальных пациентов АГ носила постоянный характер и требовала назначения антигипертензивных препаратов. Мягкая АГ (140-159/90-99) зафиксирована лишь у двух больных КАФС (6,7%) и у 9 – аГУС (18,4%). Умеренная АГ (160-180/100-110) также чаще встречалась при аГУС – у 14 больных (28,6%) против 6 – с КАФС (20,0%). Тяжелая АГ зафиксирована у 20 (66,6%) больных КАФС и у 21 больного аГУС (42,8%). У 2-х пациентов с КАФС (6,7%) и у 4 (8,2%) – с аГУС цифры АД в момент острого эпизода оставались нормальными, у одной пациентки (2,0%) аГУС отмечалась гипотензия вследствие тяжелого поражения головного мозга. У всех пациентов с нормотензией из обеих групп в дальнейшем отмечено полное восстановление функции почек, что указывает на роль АГ в прогрессировании почечной ТМА. Достоверных различий по характеру и степени АГ между группами не получено. Медиана систолического АД у больных в группах составила: 182,0 [160;200] мм.рт.ст. у больных с КАФС и 170,5 [140;200] мм. рт.ст. у больных с аГУС; медиана диастолического АД – 94,3 [80;110] мм. рт.ст. vs 92,45 [85;100] мм.рт.ст., соответственно.

**Гистопатология почек**

Морфологическое исследование ткани почки проведено 12 (40%) больным КАФС : 6 при ПАФС (50%) и 6 – при вторичном АФС (50%), а также 26 (53,1%) больным с аГУС. В 10-и случаях КАФС и 24 – аГУС исследовались биоптаты почек, а в 2-х случаях КАФС и 2-х – аГУС – аутопсийный материал.

У 5-и больных СКВ биопсия была выполнена по поводу активного волчаночного нефрита до развития катастрофического эпизода. Во всех случаях были выявлены гистологические признаки волчаночного нефрита в сочетании с ТМА. Признаки острой ТМА были определены – в 17 случаях аГУС и в 5 – КАФС. У меньшей части пациентов с КАФС (16,0%) и аГУС (19,2%) в ткани почки преобладали признаки хронической ТМА (рис. 4).



**Рисунок 4. Морфологические варианты поражения почек**

#### Общий исход

Летальный исход отмечался в обеих группах с равной частотой, составившей 26,7% в группе КАФС и 22,5% – аГУС ( $p=0,733$ ). В группе КАФС из 8 умерших пациентов четверо умерли в момент острого эпизода. Согласно данным аутопсии, во всех 4-х случаях причиной смерти стала полиорганная недостаточность. У остальных больных смерть наступила после выписки из стационара и причины ее неизвестны. В группе аГУС ( $n=11$ ), согласно патологоанатомическому диагнозу, причинами смерти были: полиорганная недостаточность в 5-и случаях, в 1 – ОПН и в 1 – менингит как осложнение терапии комPLEMENT-блокирующим препаратом. В остальных 4-х случаях – смерть наступила после выписки из стационара, аутопсия не проводилась.

#### Изменения системы комплемента

Изменения комплементарного статуса у пациентов с аГУС и КАФС были сходными (таб.6). Концентрация СФН, основного регуляторного протеина АПК, в сыворотке крови была значительно выше стандартных величин у пациентов как с аГУС, так и КАФС и достоверно не различалась между группами (таб.5). Однако удельная активность СФН практически у всех больных в обеих группах она оказалась ниже 60 % и в среднем составила 59% у пациентов с аГУС и 26% - с КАФС ( $p=0,025$ ). Эти результаты позволяют предположить, что дисбаланс между активностью и содержанием данного фактора служит компенсаторной реакцией организма, обеспечивающей нормальную функцию АПК, как у больных аГУС, так и КАФС.

### Изменения комплемента у больных КАФС и аГУС

диагноз	CFH, мкг/мл	Активность CFH, %	CFI, мкг/мл	CFB, мкг/мл	CFD, нг/мл
<b>Здоровые (n=20)</b>	140-260	70-130	178-331	280-520	78-145
<b>КАФС (n=10)</b>	797,33 <sup>*0,000</sup> ±156,26	26,0 <sup>*0,000</sup> ±13,0	260,11 <sup>*0,28</sup> ±122,94	676 <sup>*0,079</sup> [346; 1392]	292,56 <sup>*0,000</sup> ±171,13
<b>аГУС (n=20)</b>	726,79 <sup>*0,000</sup> ±221,39	59,0 <sup>*0,000</sup> ±32,0	407,43 <sup>*0,21</sup> ±187,11	426,5 <sup>*0,107</sup> [367;496]	388,50 <sup>*0,000</sup> ±190,53
<i>p КАФС vs аГУС</i>	<i>0,454</i>	<b><i>0,014</i></b>	<b><i>0,038</i></b>	<i>0,533</i>	<i>0,162</i>

*p* – уровень статистической значимости различий; полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия между группами, \**p* с группой здоровых

Корреляционный анализ выявил сильную обратную связь между концентрацией CFH и количеством пораженных органов в группе КАФС ( $r=-0,915, p=0,001$ ). Концентрация CНI у пациентов с КАФС в среднем оказалась в пределах нормальных значений, а в группе аГУС – повышенной, и достоверно превышающей таковую при КАФС ( $p=0,038$ ), (таб. 6). Однако анализ абсолютных значений показал, что высокую концентрацию CFI имели 30% больных КАФС и 56,25% аГУС, а низкую – 3 больных КАФС (30%) и 2 аГУС (12,5%), таблица 7.

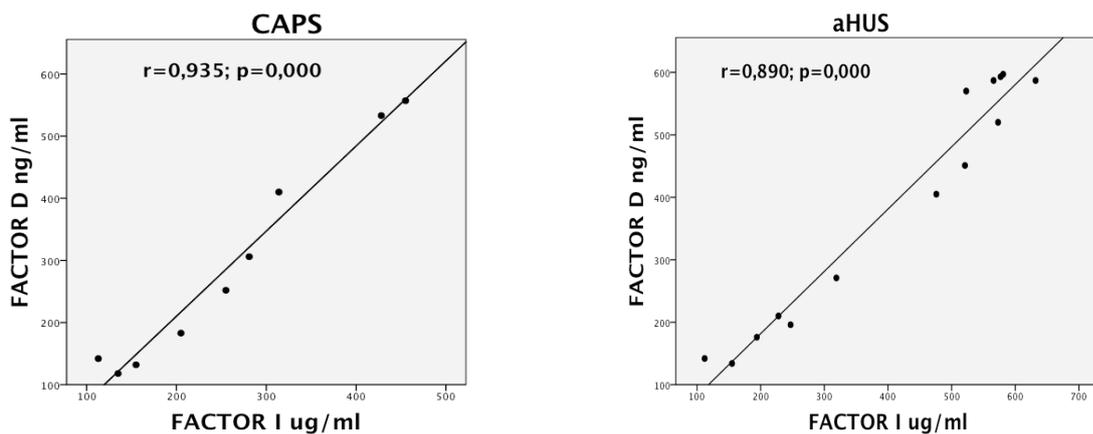
Таблица 7.

### Концентрация CFI в сыворотке больных КАФС и аГУС

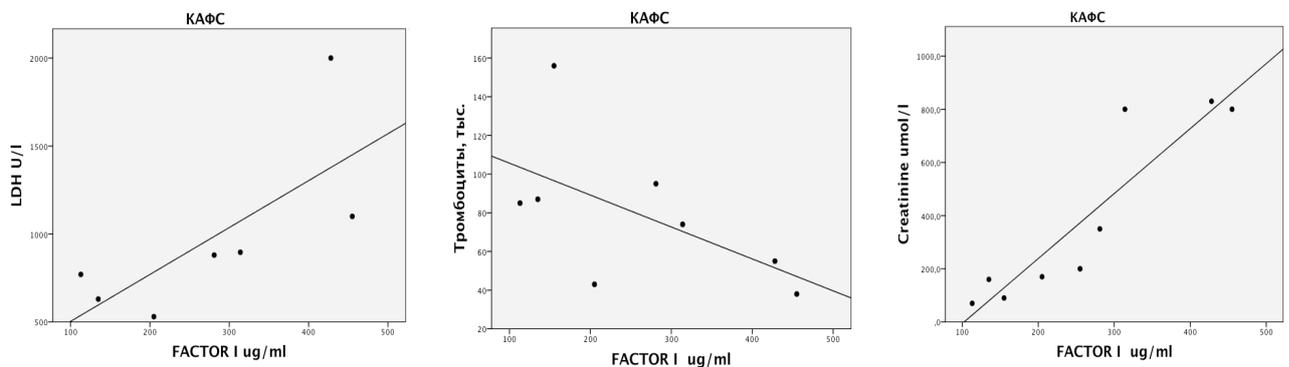
Фактор комплемента	уровень	КАФС n=10	аГУС n=16
CFI (178-331 мкг/мл)	Низкий	3 (30%)	2(12,5%)
	Нормальный	4(40%)	5(31,25%)
	Высокий	3(30%)	9(56,25%)

Концентрация CFB в среднем у больных аГУС оказалась в пределах нормальных значений, а в группе КАФС несколько их превосходила (таб. 6). При анализе абсолютных значений отмечено, что у 2-х больных аГУС уровень CFB был ниже нормы, что дает основание предполагать у них наличие вариантов гена CFB, влияющих на функцию. Количественное содержание CFD оказалось повышенным почти вдвое по сравнению с нормой у пациентов обеих групп и достоверно не различалось между группами КАФС и аГУС. Установлена сильная прямая корреляционная связь между уровнями CFI и CFD в обеих группах (для КАФС  $r=0,935$ ;  $p=0,000$ , для аГУС  $r=0,890$ ;  $p=0,000$ ), (рис. 5). Таким образом средние концентрации факторов, усиливающих активность альтернативного пути комплемента (CFB, CFD) и подавляющих таковую (CFH, CFI) у пациентов как с аГУС, так и с КАФС, повышены. С нашей точки зрения, повышение уровня факторов CFB и CFD у пациентов

обеих групп свидетельствует об активации альтернативного пути комплемента, а возрастающие концентрации CFH и CFI у больных с тромботическими микроангиопатиями можно рассматривать как компенсаторную реакцию регуляторных механизмов комплемента, направленную на подавление избыточной активации АПК. Мы полагаем, что повышенная концентрация регуляторных белков, по-видимому, являющаяся результатом избыточного синтеза печенью, способна обеспечить нормальную регуляцию альтернативного пути комплемента в физиологических условиях, однако ее становится недостаточно при воздействии любых триггерных факторов, дополнительно активирующих комплемент не только при аГУС, но и при КАФС. Значимость этих наблюдений подкреплена выявлением достоверных связей между повышением концентраций CFI и CFD и уровнем ЛДГ, креатинина и тромбоцитов в группе КАФС. Так, уровни факторов I и D прямо коррелировали с уровнем ЛДГ (CFI:  $r=0,757$ ;  $p=0,049$ , CFD:  $r=0,821$ ;  $p=0,023$ ) и креатинина (CFI:  $r=0,934$ ;  $p=0,001$ , CFD:  $r=0,862$ ;  $p=0,006$ ) и обратно с выраженностью тромбоцитопении (CFI:  $r=-0,731$ ;  $p=0,039$ , CFD:  $r=-0,690$ ;  $p=0,023$ ), (рис. 6).



**Рисунок 5. Связь между концентрациями CFI и CFD у больных КАФС и аГУС**



а) уровнем ЛДГ и CFI  
( $r=0,757$ ;  $p=0,049$ )

б) числом тромбоцитов и CFI  
( $r=-0,731$ ;  $p=0,039$ )

в) уровнем креатинина и CFI  
( $r=0,934$ ;  $p=0,001$ )

**Рисунок 6. Связь между лабораторными показателями и содержанием CFI в группе КАФС.**

### Генетические варианты системы комплемента у пациентов с аГУС

Генетическое исследование выполнено 20 больным аГУС, у 5-и из которых (25%) идентифицированы генетические варианты, нарушающие функцию (мутации), (таб.8). Ни у одного из них не выявлено гомозиготных вариантов генов. У двух пациентов выявлено по 1 генетическому варианту, ассоциированному с развитием аГУС, у 2-х – по 2 и у одного пациента – 3. У двух пациенток обнаружены одинаковые изменения в гене CFHR5. Анализ нашей небольшой когорты больных аГУС с выявленными мутациями показал, что у 3-х из них идентифицированы разные, но нарушающие функцию, варианты гена C3 (таб.8). У всех 5-и пациентов с выявленными генетическими вариантами, нарушающими функцию, наблюдалось выраженное нарушение функции почек, 3-е из них к моменту завершения исследования достигли почечного исхода, причем одному из них выполнена трансплантация почки с последующим назначением экулизумаба. Кроме того комплемент-блокирующую терапию на протяжении 2-х лет получают 2 пациента (№3 и 5).

Следует отметить, что у всех обследованных пациентов (n=20) помимо мутаций выявлены генетические варианты генов системы комплемента с неопределенным клиническим значением – **variants of unknown significance" (VUS)**.

Таблица 8.

#### Характеристика пациентов аГУС с генетическими вариантами, влияющими на функцию

	пол	возраст	органное поражение	исход	генетические варианты «affecting function»	генетические варианты с неизвестным клиническим значением (VUS)
№1	жен	43	почки, ЦНС, легкие, ЖКТ, глаза	ТПН	C3 с.3395 G>T гет	CFHс.1419 G>A
№2	жен	18	почки легкие	ТПН	CFHR5 с.1067 G>A гет	CFH с.184 G>A гет, CFH с.2016 A>G гет ADAMTS-13 с.2699 C>T гет
№3	жен	32	Почки, ПЭ печень, легкие, ЦНС	ХБП 3а АГ	CFHR5 с.1067 G>A гет CFH с.1548 T>A гет	CFH с.2016 A>G гомо CFHс.2808 G>T гомо THBDс.1418 C>T гет
№4	муж	19	Почки, ЦНС	ТПН, АТП	C3с.3856 G>A гет ADAMTS-13с.1016 C>G гет	CFHс.1204 C>T гомо CFHс.1419 G>A гомо ADAMTS-13 с.1342 C>G гомо ADAMTS-13 с.1852 C>G гет
№5	муж	34	Почки	ХБП 2 АГ	C3с.1210G>T гет MCPс.983 delA делеция MCPс.986 delC делеция	CFH с.2016 A>G гомо CFHс.2808 G>T гомо ADAMTS-13 с.1342 C>G гомо

*ПЭ-преэклампсия, ЦНС-центральная нервная система, ТПН-терминальная почечная недостаточность, ХБП-хроническая болезнь почек, АТП- аллотрансплантация трупной почки, АГ –артериальная гипертензия, гет- гетерозигота, гомо-гомозигота*

VUS встречались как в гомо-, так и в гетерозиготном вариантах. Для 5 пациентов с генетическими вариантами «affecting function» VUS указаны в таблице 8. У остальных 15 пациентов также выявлены VUS. При этом отмечено, что у ряда пациентов повторяются как отдельные VUS, так и их комбинации. Так, у пациентов №3 и 5 выявлены по 2 одинаковых генетических варианта с не определенным клиническим значением в гене CFH. Среди всех обследованных пациентов наиболее часто встречаемым оказался VUS в гене ADAMTS 13 с.1342 C>G, который был выявлен у 60% больных. Также среди наших пациентов аГУС очень часто выявлялись генетические варианты в гене CFH (таб.9).

Таблица 9.

**Встречаемость генетических вариантов с неопределенным клиническим значением (VUS) у пациентов с аГУС.**

Наиболее часто встречающиеся VUS	количество пациентов, n (%)
ADAMTS-13 с.1342C>G	12 (60): 4-GG, 8-CG
CFH с.1419 G>A	9 (45%): 3-AA,6-GA
CFH с.2016 A>G	7 (35): 3-GG, 4-AG
CFH с.2808 G>T	7 (35): 3-TT, 4-GT
CFH с.184 G>A	5 (25): GA
C3 с.304 C>G	5 (25): CG
C3 с.941 C>T	4 (20): CT
ADAMTS-13 с.1852 C>G	2(10): CG
CFH с.1204 C>T	2 (10):CT

В единичных случаях были обнаружены VUS в следующих позициях: ADAMTS-13 с.19 C>T, ADAMTS-13 с.2699 C>T, THBD с.1418 C>T, THBD с.1502 C>T, C5 с1060 C>A. Большинство пациентов имели по три VUS в разных генах системы комплемента (n=8, 40%). У 5-и (25%)

больных обнаружено два VUS, а у 4-х (20%) – пять. По 1 (5%) больному имели один, четыре и даже 6 генетических вариантов с неопределенным клиническим значением в кластере комплемента.

### **Выводы**

1. Как аГУС, так и КАФС, представляют собой формы ТМА с генерализованным полиорганным поражением, особенностями которого являются более низкий индекс поражения органов (2,67 vs 4,77,  $p=0,000$ ) и склонность к рецидивированию у пациентов с аГУС.
2. Исходы острого эпизода ТМА у пациентов с аГУС и КАФС сопоставимы: частота летальных исходов составила 26,7% в группе КАФС и 22,5% в группе аГУС, ТПН чаще достигали пациенты с аГУС: 44,9% против 30% у больных КАФС. Факторами, влиявшими на летальность в группе аГУС, оказались отсутствие назначения антикоагулянтов и сохраняющаяся анемия; в группе КАФС – высокий индекс органного поражения и наличие поражения легких, тогда как наличие ДВС синдрома явилось фактором неблагоприятного прогноза для обеих групп.
3. У пациентов с КАФС и аГУС изменения факторов комплемента, формирующих С3-конвертазу альтернативного пути и факторов, регулирующих его активность, имеют общие закономерности и представлены повышенным по сравнению со здоровыми людьми содержанием CFH, CFI, CFB и CFD, что указывает на участие комплемента в механизмах микроциркуляторного тромбообразования при КАФС.
4. В обеих группах больных ТМА отмечено снижение удельной активности фактора H в сыворотке, более выраженное у пациентов с КАФС по сравнению с больными аГУС (26% vs 59%  $p=0,014$ ) при высокой и практически одинаковой его концентрации, что дает основания предполагать возможность генетического дефекта CFH при КАФС и рассматривать дисбаланс между активностью и содержанием данного фактора в сыворотке крови как компенсаторную реакцию, направленную на обеспечение нормальной функции альтернативного пути комплемента при обеих формах ТМА.
5. Активация АПК, признаки которой выявлены у пациентов КАФС, является дополнительным фактором повреждения эндотелия и микротромбообразования, что объединяет существующие теории патогенеза – эндотелиального повреждения, молекулярной мимикрии и системного воспалительного ответа.

### **Практические рекомендации**

1. У пациентов с острым эпизодом ТМА в круг дифференциальной диагностики необходимо включать не только аГУС, но и КАФС, для верификации диагноза которого назначать исследование всех 3-х классов антифосфолипидных антител.

2. При неэффективности традиционных методов лечения КАФС свежезамороженной плазмой и гепаринами, возможно применение комплемент-блокирующей терапии.

**Список работ, опубликованных по теме диссертации:**

1. Демьянова К.А., Козловская Н.Л., Боброва Л.А., Кучиева А.М. Полиорганная недостаточность при острых тромботических микроангиопатиях.//**Нефрология и диализ.**// 2013. Т15. №4. С.368
2. Кучиева А.М., Козловская Н.Л., Демьянова К.А., Добросмыслов И.А. Рецидивирующий атипичный гемолитико-уремический синдром, манифестировавший поражением поджелудочной железы.// **Нефрология и диализ.** 2013. Т. 15. № 3. С. 236-239.
3. Демьянова К.А., Козловская Н.Л., Боброва Л.А., Козлов Л.В., Сорокин Ю.Д., Рощупкина С.В., Никифорова Н.В., Добросмыслов И.А., Романова М.Д., Киреева В.А., Кучиева А.М. Изменения в системе комплемента у больных с катастрофическим антифосфолипидным синдромом.// **Терапевтический архив.**2014. Т. 86. № 6. С. 30-37
4. Козловская Н.Л., Демьянова К.А., Кузнецов Д.В., Кучиева А.М., Боброва Л.А., Столяревич Е.С. «Субклиническая» тромботическая микроангиопатия при атипичном гемолитико-уремическом синдроме: единичный случай или закономерность?// **Нефрология и диализ.**2014. Т. 16. № 2. С. 280-287
5. Козловская Н.Л., Демьянова К.А., Тутер Д.С., Щекочихин Д.Ю., Копылов Ф.Ю., Бондаренко Т.В., Рощупкина С.В., Шилов Е.М., Сыркин А.Л. Поражение сердца у больных атипичным гемолитико-уремическим синдромом.//**Клиническая нефрология.** 2015. № 5-6. С. 32-38
6. Коротчаева Ю.В., Козловская Н.Л., Демьянова К.А., Боброва Л.А., Шаталов П.А., Коростин Д.О., Ильинский В.В., Борисевич Д.И., Красненко А.Ю. Генетические аспекты акушерского атипичного гемолитико-уремического синдрома.//**Клиническая нефрология.** 2017. № 1. С. 12-17
7. Демьянова К.А., Козловская Н.Л., Боброва Л.А., Козлов Л.В., Андина С.С., Юрова В.А., Кучиева А.М., Рощупкина С.В., Шилов Е.М. Сравнительный анализ изменений в системе комплемента при катастрофическом антифосфолипидном синдроме и атипичном гемолитико-уремическом синдроме.//**Вестник Российской академии медицинских наук.**2017. Т. 72. № 1. С. 42-52
8. Демьянова К.А., Козловская Н.Л., Боброва Л.А., Коротчаева Ю.В., Акаева М.И., Шаталов П.А., Коростин Д.О., Ильинский В.В., Борисевич Д.И., Красненко А.Ю.

Генетические особенности взрослых пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом в России.// **Нефрология и диализ.** 2018 Т. 20, № 1. С.41-47

### Список сокращений

АГ	–	артериальная гипертония
аГУС	–	атипичный гемолитико-уремический синдром
АД	–	артериальное давление
АКЛ	–	антикардиолипиновые антитела
АПК	–	альтернативный путь активации комплемента
АТ	–	антитела
АФА	–	антифосфолипидные антитела
АФС	–	антифосфолипидный синдром
КАФС	–	катастрофический антифосфолипидный синдром
МАГА	–	микроангиопатическая гемолитическая анемия
МЦР	–	микроциркуляторное русло
НС	–	нефротический синдром
ОПП	–	острое повреждение почек
ПАФС	–	первичный антифосфолипидный синдром
СПУ	–	суточная протеинурия
СКВ	–	системная красная волчанка
СКФ	–	скорость клубочковой фильтрации
ТМА	–	тромботическая микроангиопатия
ТТП	–	тромботическая тромбоцитопеническая пурпура
ТПН	–	терминальная стадия почечной недостаточности
CFB	–	фактор комплемента В
CFD	–	фактор комплемента D
CFH	–	фактор комплемента H
CFI	–	фактор комплемента I
C3	–	третий компонент комплемента
C4	–	четвертый компонент комплемента

