

DOI: 10.15690/vramn769

К.А. Демьянова¹, Н.Л. Козловская¹, Л.А. Боброва¹, Л.В. Козлов², С.С. Андина²,
В.А. Юрова¹, А.М. Кучиева¹, С.В. Рошупкина¹, Е.М. Шилов¹

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова,
Москва, Российская Федерация

² Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского,
Москва, Российская Федерация

Сравнительный анализ изменений в системе комплемента при катастрофическом антифосфолипидном синдроме и атипичном гемолитико-уремическом синдроме

Обоснование. Клиническая картина как атипичного гемолитико-уремического синдрома (аГУС), так и катастрофического антифосфолипидного синдрома (КАФС) обусловлена развитием тромботической микроангиопатии. Роль комплемента в патогенезе аГУС известна, а вклад патологии комплемента в развитие КАФС не достаточно изучен. **Цель исследования:** изучить изменения в системе комплемента у пациентов с КАФС в сравнении с таковыми при аГУС. **Методы.** В исследование были включены 67 больных (33 женщины и 34 мужчины) в возрасте от 18 до 73 лет, наблюдавшихся в Клинике нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева УКБ№ 3 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова в период с 2001 по 2015 г. с диагнозами катастрофического антифосфолипидного синдрома (n=28) и атипичного гемолитико-уремического синдрома (n=39). Для обследования больных использовали общеклинические и специальные методы обследования. Исследование системы комплемента было выполнено у 30 пациентов (у 10 с КАФС и у 20 с аГУС). Исследовали концентрацию факторов CFH, CFI, CFB, CFD методом иммуноферментного анализа. Проводили исследование удельной активности компонентов комплемента C3, C4 и CFH. **Результаты.** Анализ результатов исследования комплементарного статуса выявил сходные его изменения у пациентов с аГУС и КАФС. Концентрация CFH в сыворотке крови была значительно выше стандартных величин у пациентов как с аГУС, так и КАФС и достоверно не различалась между группами. Однако при исследовании удельной активности CFH в обеих группах концентрация оказалась ниже 60% и в среднем составила 59 и 26% у пациентов с аГУС и КАФС соответственно (p=0,025). Корреляционный анализ выявил сильную обратную связь между концентрацией CFH и количеством пораженных органов в группе катастрофического антифосфолипидного синдрома (r=-0,915; p=0,001). Концентрация CН1 у пациентов с КАФС в среднем оказалась в пределах нормальных значений (260,11 мкг/мл), а в группе аГУС — повышенной (407,43 мкг/мл) и достоверно превышающей таковую при КАФС (p=0,038). Количественное содержание CFD оказалось повышенным почти вдвое по сравнению с нормой у пациентов обеих групп и достоверно не отличалось между группами КАФС и аГУС. **Заключение.** У пациентов с КАФС, как и с аГУС, имеются признаки активации альтернативного пути комплемента. Возможно, КАФС развивается у тех пациентов с антифосфолипидными антителами, которые имеют генетический дефект в системе комплемента.

Ключевые слова: тромботическая микроангиопатия, атипичный гемолитико-уремический синдром, антифосфолипидный синдром, активация комплемента.

(Для цитирования: Демьянова К.А., Козловская Н.Л., Боброва Л.А., Козлов Л.В., Андина С.С., Юрова В.А., Кучиева А.М., Рошупкина С.В., Шилов Е.М. Сравнительный анализ изменений в системе комплемента при катастрофическом антифосфолипидном синдроме и атипичном гемолитико-уремическом синдроме. *Вестник РАМН.* 2017;72(1):42–52. doi: 10.15690/vramn769)

Обоснование

В последнее время отмечается возрастающий интерес к болезням, связанным с патологией системы комплемента, одной из которых является атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС). В патогенезе аГУС основная роль отводится дисрегуляции системы комплемента как вследствие генетических аномалий (мутации генов, кодирующих синтез белков-регуляторов системы комплемента), так и за счет выработки аутоантител к фактору Н, что приводит к неконтролируемой активации альтернативного пути комплемента с повреждением эндотелиальных клеток и последующим тромбообразованием в сосудах микроциркуляторного русла различных органов [1]. Многими авторами предлагается использовать новый термин для обозначения аГУС — комплементопосредованная тромботическая микроангиопатия [2, 3]. В последнее время получены также данные, подтверждающие роль дисрегуляции комплемента в развитии и других форм тромботических

микроангиопатий — типичного гемолитико-уремического синдрома, ассоциированного с инфекцией шигатоксинпродуцирующей *Escherichia coli*, и тромботической тромбоцитопенической пурпуры [4].

Еще одной формой тромботической микроангиопатии является катастрофический антифосфолипидный синдром (КАФС), который встречается у 1% больных с антифосфолипидным синдромом (АФС) и характеризуется высокой летальностью, достигающей 50% [5]. В отличие от классического варианта АФС, при КАФС тромбообразование происходит преимущественно в сосудах малого калибра (капилляры, артериолы, мелкие артерии), что создает гистологическую картину тромботической микроангиопатии, а клиническая картина нередко напоминает таковую при аГУС. Роль комплемента в патогенезе КАФС не достаточно изучена, однако наличие гипокплементемии ранее было установлено у больных с первичным АФС (ПАФС) [6, 7], что позволило предположить комплементсвязывающее действие антифосфолипидных антител [8]. Позже была продемонстрирована

роль патологии комплемента в развитии синдрома потери плода у женщин с АФС [9]. Появились данные о возможном регуляторном влиянии β 2-гликопротеина 1 на систему комплемента [10]. Однако патогенез КАФС до конца не расшифрован. Обсуждаются гипотеза «тромботического шторма», предложенная в 1998 г. С.С. Kitchens [11], возможность молекулярной мимикрии [12] и активации эндотелиальных клеток [13], но ни одна из них не способна полностью объяснить преимущественное поражение сосудов микроциркуляторного русла у больных с антифосфолипидными антителами.

Цель исследования: изучить изменения в системе комплемента у пациентов с КАФС в сравнении с таковыми при аГУС.

Методы

Дизайн исследования

Одномоментное поперечное исследование серии случаев.

Критерии соответствия

Критерии включения

1. Возраст пациентов старше 18 лет.
2. Диагноз катастрофического антифосфолипидного синдрома, установленный на основании критериев 2002 г. (Таормина, Сицилия): подтвержденное поражение 3 и более органов, систем и/или тканей; 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 антикардиолипидные антитела и/или антитела к β 2-гликопротеину 1) [14].

3. Диагноз атипичного гемолитико-уремического синдрома, установленный при наличии у больных полного симптомокомплекса тромботической микроангиопатии: тромбоцитопения (количество тромбоцитов менее 150 000 в 1 мкл или снижение уровня тромбоцитов более 25% от базального уровня) и микроангиопатическая гемолитическая анемия (повышение лактатдегидрогеназы и/или снижение гаптоглобина и/или шизоцитоз в мазке периферической крови) в сочетании с признаками поражения почек (повышение креатинина, и/или снижение скорости клубочковой фильтрации, и/или изменения в анализах мочи) при исключении других форм тромботических микроангиопатий [15].

Критерии невключения

Наличие у пациента других заболеваний, характеризующихся полиорганным поражением (системные васкулиты, сепсис с синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания, инфекционный эндокардит).

Условия проведения

Клиническое обследование пациентов выполнялось в Университетской клинической больнице № 3 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Клинике нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева (Москва).

Исследование системы комплемента было выполнено на базе ФГУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора РФ (Москва).

Продолжительность исследования

В исследование были включены пациенты, наблюдавшиеся в Клинике нефрологии, внутренних и професси-

К.А. Demyanova¹, N.L. Kozlovskaya¹, L.A. Bobrova¹, L.V. Kozlov², S.S. Andina²,
V.A. Yurova¹, A.M. Kuchieva¹, S.V. Roshchupkina¹, E.M. Shilov¹

¹ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

² G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology,
Moscow, Russian Federation

Complement System Abnormalities in Patients with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome and Catastrophic Antiphospholipid Syndrome

Background: The role of the alternative complement pathway (AP) abnormalities in the pathogenesis of aHUS is well studied. Clinical and morphological manifestations of atypical HUS and catastrophic APS are often similar. However, studies on the state of AP in patients with CAPS are virtually absent. **Aims:** The aim of our study was to assess the state of AP in patients with CAPS and aHUS. **Patients and methods:** The study enrolled 67 patients (pts) with a diagnosis of CAPS (28 pts) and aHUS (39 pts). Studies of the complement system are made of 10 pts with CAPS and 20 aHUS. Factor H, I, B, D content, functional activity of factor H, and complement components C3, C4 was determined in serum by ELISA kit. **Results:** Patients with CAPS and aHUS showed similar changes in complement biomarkers. The factor H level in the serum was significantly higher than the standard value. However, the specific activity of factor H reduced, mean rate 59% for aHUS and 26% for CAPS. The median value of factor D was twice higher than the normal range in both groups, indicating the activation of the AP. **Conclusions:** There are indications of an AP activation not only in pts with aHUS but in CAPS pts too. We suppose that the activity of factor H is a more sensitive indicator of complement system changes than factor H level. Patients with CAPS and aHUS have similar clinical and laboratory characteristics. However, CAPS is more severe, with the involvement of a larger number of vascular beds. Perhaps this is due to the double damaging effects on the endothelium — of antiphospholipid antibodies (aPL) and activated complement. So we hypothesize that CAPS can be called aPL-mediated TMA in pts with a complement system defect.

Key words: thrombotic microangiopathies, atypical hemolytic uremic syndrome, antiphospholipid syndrome, complement activation.

(For citation: Demyanova KA, Kozlovskaya NL, Bobrova LA, Kozlov LV, Andina SS, Yurova VA, Kuchieva AM, Roshchupkina SV, Shilov EM. Complement System Abnormalities in Patients with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome and Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2017;72(1):42–52. doi: 10.15690/vramn769)

ональных болезней им. Е.М. Тареева УКБ № 3 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова в период с 2001 по 2015 г.

Описание медицинского вмешательства

Забор крови утром натощак из кубитальной вены в объеме 15 мл однократно.

Исходы исследования

Основной исход исследования

Исследование количества факторов Н, В, D комплемента и функциональной активности фактора Н в сыворотке крови было выполнено у 30 больных (у 10 пациентов с КАФС и у 20 с аГУС). Количество фактора I исследовано у 26 больных (у 10 пациентов с КАФС и у 16 с аГУС). Активность С3 и С4 компонентов комплемента была определена у 24 пациентов (у 10 пациентов с КАФС и у 14 с аГУС).

Анализ в подгруппах

Все пациенты с признаками острого эпизода тромботической микроангиопатии были поделены на 2 группы: в первую группу были включены 28 пациентов с диагнозом КАФС, во вторую группу — 39 пациентов с диагнозом аГУС.

44

Методы регистрации исходов

Количество факторов Н, I, В, D комплемента и функциональная активность С3 и С4 компонентов комплемента в сыворотке крови определялись иммуноферментным методом (AssayMax Human Factor B ELISA Kit, Catalog No. EF7001-1, AssayPro, США; SEB978Hu Enzyme-linked Immunosorbent Assay Kit For Complement Factor I, Usnc Life Science Inc., США; НК342 Human Complement Factor H ELISA Kit, Hycult biotech, США; НК343 Human Complement Factor D ELISA Kit, Hycult biotech, США).

Фактор Н (CFH) и фактор I (CFI) ингибируют активацию альтернативного пути комплемента. CFH — основной регуляторный фактор альтернативного пути комплемента, блокирующий образование С3-конвертазы и напрямую ускоряющий ее распад. Кроме того, CFH является кофактором CFI в инактивации С3b. Молекула CFH имеет две области связывания С3b. Первая локализуется в N-концевой части, где связывание С3b регулирует амплификацию альтернативного пути комплемента в плазме. Вторая область связывания находится в C-концевой части молекулы, в 19-м и 20-м экзонах, связывание с которыми нарушает способность С3b фиксироваться на поверхности эндотелия, что приводит к локальной инактивации альтернативного пути комплемента. Таким образом, CFH принадлежит ключевая роль в защите эндотелиальных клеток от активации комплемента. Концентрация CFH в плазме больных аГУС может быть нормальной, сниженной или нулевой [16]. Сниженная его концентрация наблюдается у больных с мутациями в гене *CFH*, а также при развитии аГУС, обусловленного выработкой антител к этому фактору.

Удельную активность CFH оценивали по его количеству, связавшемуся с С3b, считая, что только функционально активные молекулы CFH могут связываться с С3b. Количество связавшегося фактора определяли стандартной тест-системой (ELISA). Путем деления величины связавшегося на количество свободного CFH получали значение его удельной активности. Результат выражали в процентах.

CFI инактивирует С3b в присутствии CFH и мембранного кофакторного протеина (membrane cofactor protein,

MCP). Плазменные уровни CFI, как и CFH, могут быть нормальными или сниженными.

CFB и CFD, напротив, способствуют активации альтернативного пути комплемента, принимая участие в формировании С3-конвертазы (С3bBb). Последняя многократно усиливает расщепление С3 за счет формирования так называемой петли амплификации, в результате чего неуклонно умножается количество фрагментов С3b. При присоединении к С3-конвертазе дополнительных фрагментов С3b образуется С5-конвертаза (С3bBb(С3b)) — энзиматический комплекс, расщепляющий С5-компонент комплемента. При расщеплении С5 образуется мощный анафилотоксин С5a и С5b фрагмент, «запускающий» сборку мембраноатакующего комплекса С5b-9, который вызывает лизис бактериальных клеток. Концентрация CFB в плазме больных аГУС может быть нормальной или сниженной.

Определение функциональной активности компонентов С3 и С4 комплемента в нашей работе проводилось иммуноферментным методом (патент на изобретение № 2506594 и № 2495432, Л.В. Козлов, С.С. Андина, И.А. Ромашенко). За норму приняты значения, полученные при исследовании стандартными тест-системами пула сывороток 20 здоровых доноров и рассчитанные в процентах (от 70 до 130%).

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

Этическая экспертиза

Проведение данного исследования одобрено локальным комитетом по этике Первого МГМУ им. И.М. Сеченова от 02.11.2012 № 01-12. Образцы крови были взяты после подписания пациентом информированного согласия.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проведена при помощи программы SPSS Statistics Version 20 (IBM, США). Анализ соответствия вида распределения признака закону Гаусса проведен с помощью теста Колмогорова—Смирнова. В зависимости от соответствия величин нормальному распределению при описании количественных данных использованы следующие расчетные показатели: медиана, 25-й и 75-й квартили (Me [25%, 75%]) или среднее арифметическое и стандартное отклонение ($m \pm \sigma$). Достоверность различий средних значений оценивали методом Манна—Уитни (p^U) или с помощью t-теста Стьюдента (p^T). При сравнении частотных показателей для оценки достоверности использовали критерий Хи-квадрат Пирсона (χ^2). Для выявления и оценки связи между различными факторами использовали непараметрический тест ранговой корреляции Спирмена (r^s). Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Объекты (участники) исследования

В исследование были включены 67 больных (33 женщины и 34 мужчины) в возрасте от 18 до 73 лет. В зависимости от установленного диагноза пациенты были разделены на две группы. Первую группу составили 28 человек с катастрофическим антифосфолипидным синдромом (средний возраст $34,8 \pm 11$ лет), вторую — 39 больных атипичным гемолитико-уремическим синдромом (средний

возраст $28,8 \pm 13$ лет). Клинико-лабораторная характеристика больных представлена в табл. 1. Среди пациентов с КАФС у 18 (64,3%) диагностирован первичный антифосфолипидный синдром, у 10 (35,7%) — вторичный АФС на фоне системной красной волчанки (СКВ). У 8 пациентов (28,6%) КАФС был первым клиническим проявлением болезни.

Основное большинство обеих групп составляли молодые пациенты (до 45 лет). Однако средний возраст заболевших аГУС был недостоверно ниже, чем возраст пациентов с КАФС ($28,8 \pm 13$ против $34,8 \pm 11$ лет). Соотношение мужчин и женщин в обеих группах было противоположным: более 50% пациентов с аГУС составляли мужчины, среди пациентов с КАФС, напротив, преобладали женщины. Гематологические признаки тромботической микроангиопатии в остром периоде (микроангиопатическая гемолитическая анемия и тромбоцитопения) выявлены у 37 больных аГУС (94,9%) и у 18 с КАФС (64,3%). У 2 пациентов с аГУС (5,1%) не было данных о количестве тромбоцитов в момент острого эпизода, однако диагноз в дальнейшем был подтвержден генетическим исследованием. Достоверных различий между числом тромбоцитов в обеих группах, уровнем гемоглобина и лактатдегидрогеназы не получено, однако обращает на себя внимание большая выраженность тромбоцитопении и микроангиопатической гемолитической анемии у пациентов с аГУС.

Учитывая тяжесть состояния больных, морфологическое исследование ткани почки удалось выполнить 11 (39,3%) пациентам с КАФС и 20 (51,3%) с аГУС. Во всех случаях были выявлены признаки острой тромботической микроангиопатии, что послужило дополнительным обоснованием диагнозов изучаемых заболеваний.

В развернутую клиническую стадию обеих форм тромботической микроангиопатии у всех пациентов отмечались признаки поражения почек. В группе больных КАФС различные клинические проявления поражения почек встречались практически с одинаковой частотой при некотором преобладании синдрома сосудистой нефропатии (артериальная гипертензия в сочетании с нарушением функции почек без изменений в анализах мочи у 35,7% пациентов). У больных аГУС преобладающим вариантом поражения почек было острое повреждение почек (у 64% пациентов). Частота развития острого повреждения почек в группе КАФС была достоверно ниже, чем в группе аГУС ($p=0,001$; см. табл. 1).

В обеих группах больных с одинаковой частотой отмечен нефротический синдром, однако тромботическую микроангиопатию вряд ли можно рассматривать как его причину. Двое пациентов с КАФС страдали СКВ с поражением почек, и еще до развития КАФС у них был диагностирован волчаночный нефрит. У 4 больных аГУС с нефротическим синдромом до развития острого

Таблица 1. Характеристика больных катастрофическим антифосфолипидным синдромом (КАФС) и атипичным гемолитико-уремическим синдромом (аГУС)

Показатель	КАФС (n=28)	p	аГУС (n=39)
Средний возраст, лет	$34,8 \pm 11$	0,06	$28,8 \pm 13$
Пол, n (%)	Жен. 16 (57,1) Муж. 12 (42,9)	-	Жен. 17 (43,6) Муж. 22 (56,4)
Тромбоциты, тыс. в мкл	$119,3 \pm 84,5$	0,181	$87,6 \pm 48,5$
Гемоглобин, г/л	$81,4 \pm 23,4$	0,064	$69,1 \pm 17,4$
Лактатдегидрогеназа, МЕ/л (норма 240–480)	n=20	-	n=35
	784,7 [562,5; 936,5]	0,165	1598 [577,5; 1479,5]
<i>Поражение органов, n (%)</i>			
Почки	28 (100)	-	39 (100)
Сердце	21 (75,0)	-	10 (25,6)
Центральная нервная система	18 (64,3)	-	16 (41,0)
Легкие	18 (64,3)	-	19 (48,7)
Кожа	18 (64,3)	-	0
Желудочно-кишечный тракт	18 (64,3)	-	20 (51,3)
Орган зрения	4 (14,2)	-	7 (17,9)
<i>Поражение почек, n (%)</i>			
Острое повреждение почек	8 (28,6)	0,001	25 (64,0)
Изменения в анализах мочи	7 (25,0)	0,010	2 (5,2)
Нефротический синдром	2 (7,1)	0,991	4 (10,3)
Артериальная гипертензия с нарушением функции почек	10 (35,7)	0,066	6 (15,3)
Преэклампсия	1 (3,6)	0,739	2 (5,2)
<i>Исходы, n (%)</i>			
Летальный	8 (28,6)	0,724	9 (23,1)
Терминальная почечная недостаточность	9 (32,1)	0,697	13 (33,4)
Хроническая болезнь почек 1–4-й стадии	3 (10,7)	0,697	7 (17,9)
Восстановление функции почек	8 (28,6)	0,782	10 (25,6)

эпизода тромботической микроангиопатии были диагностированы различные морфологические варианты гломерулонефрита (болезнь минимальных изменений, мембранопролиферативный гломерулонефрит, фокальный сегментарный гломерулосклероз), манифестировавшие выраженным нефротическим синдромом с массивной протеинурией, что с высокой вероятностью позволяет предполагать существование связи между этими состояниями.

Подавляющее большинство пациентов с КАФС (93,1%) и аГУС (81,6%) в момент острого эпизода имели тяжелую и даже злокачественного характера артериальную гипертензию. Преэклампсия предшествовала развитию КАФС у 1 пациентки (3,6%) и развитию аГУС в 2 случаях (5,1%).

Спектр экстраренальных проявлений при КАФС и аГУС был сходным (см. табл. 1). Несмотря на это, поражения сердца и кожи у больных КАФС отмечались достоверно чаще, чем при аГУС. Хотя статистическая достоверность отсутствовала, частота поражения центральной нервной системы, легких, желудочно-кишечного тракта у пациентов с КАФС была выше, чем в группе аГУС. Индекс органного повреждения оказался достоверно большим у больных КАФС и составил 4,8 против 2,8 у больных из группы аГУС ($p=0,002$). У больных КАФС полиорганная недостаточность протекала тяжелее, с вовлечением большего количества органов.

По характеру исходов в нашем исследовании больные аГУС и КАФС достоверно не различались (см. табл. 1). Полное восстановление функции почек отмечено с равной частотой в обеих группах (25,6 и 28,6% при аГУС и КАФС соответственно). Терминальная почечная недостаточность в исходе острой тромботической микроангиопатии констатирована у 13 (33,3%) больных аГУС и у 9 (32,1%) с КАФС ($p=0,697$). У остальных больных с равной частотой в обеих группах отмечено развитие хронической болезни почек 1–4-й стадии ($p=0,697$). Частота летальных исходов также не различалась и составила 28,6% в группе КАФС и 23,1% при аГУС ($p=0,724$).

Основные результаты исследования

Изменения системы комплемента

Анализ результатов исследования комплементарного статуса выявил сходные его изменения у пациентов с аГУС и КАФС (табл. 2). В нашем исследовании мы оценивали активацию классического и альтернативного пути комплемента по функциональной активности C4 и C3 компонентов (табл. 3). У всех обследованных пациентов показатели активности обоих компонентов отличались от нормы. У 30% пациентов с КАФС и у 42,9% с аГУС отмечено увеличение активности как C3, так и C4 компонентов, что может свидетельствовать об активации и классического, и альтернативного пути (табл. 4). У 30% больных катастрофическим АФС

Таблица 2. Комплементарный статус у больных катастрофическим антифосфолипидным синдромом (КАФС) и атипичным гемолитико-уремическим синдромом (аГУС)

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

Примечание. * — p с группой здоровых, T — t-критерий Стьюдента, U — критерий Манна–Уитни.

Таблица 3. Функциональная активность C3 и C4 компонентов у больных катастрофическим антифосфолипидным синдромом (КАФС) и атипичным гемолитико-уремическим синдромом (аГУС)

Активность компонентов	КАФС, n=10 (%)	аГУС, n=14 (%)
↑ C3, ↑ C4	3 (30%)	6 (42,9%)
↑ C3, ↓ C4	2 (20)	2 (14,3)
↑ C3, C4 — N	1 (10)	1 (7,1)
↓ C3, ↓ C4	2 (20)	2 (14,3)
↓ C3, C4 — N	1 (10)	2 (14,3)
↓ C3, ↑ C4	1 (10)	1 (7,1)
	(30%)	(21,4%)
	(40%)	(35,7%)

Примечание. ↑ — повышен, ↓ — снижен, N — норма.

Таблица 4. Интерпретация данных функциональной активности C3 и C4 методом иммуноферментного анализа

C3	Соотношение	C4	Признаки состояния
N	=	N	Норма
↓	<		Активация альтернативного пути
↑	=	↑	Активация альтернативного и классического пути комплемента
↑	>		Активация альтернативного пути за счет повышенной активности C3
↓	=	↓	Активация обоих путей с потреблением компонентов
	>	↓	Активация классического пути

Примечание. ↑ — повышен, ↓ — снижен, N — норма.

и у 21,4% атипичным ГУС активность С3 компонента оказалась повышенной при нормальной или сниженной активности С4. У 40% больных КАФС и у 35,7% с аГУС активность С3 компонента была снижена при нормальной, сниженной или повышенной активности С4, указывая на активацию альтернативного пути компонента (см. табл. 4).

Концентрация CFH — основного регуляторного протеина альтернативного пути компонента — в сыворотке крови была значительно выше стандартных величин у пациентов как с аГУС, так и КАФС и достоверно не различалась между группами (см. табл. 2). Однако при исследовании удельной активности CFH практически у всех больных в обеих группах она оказалась ниже 60% и в среднем составила 59% у пациентов с аГУС и 26% при КАФС ($p=0,025$). При этом у 4 больных КАФС и у 1 пациента с аГУС активность CFH была менее 25%. У двух пациентов с аГУС и обнаруженными мутациями гена *CFH* удельная активность составила 17 и 42%. Самая низкая активность (5%) зафиксирована у больного с крайне тяжелым течением КАФС, умершего на 7-й день болезни. Корреляционный анализ выявил сильную обратную связь между концентрацией CFH и количеством пораженных органов в группе КАФС ($r=-0,915$, $p=0,001$). В группе аГУС обратная связь выявлена между активностью CFH и количеством пораженных органов ($r=-0,569$, $p=0,054$). Такая же связь у больных КАФС была недостоверной ($r=-0,339$, $p=0,456$). Концентрация СН1 у пациентов с КАФС в среднем оказалась в пределах нормальных значений (260,11 мкг/мл), а в группе аГУС — повышенной (407,43 мкг/мл) и достоверно превышающей таковую при КАФС; $p=0,038$ (см. табл. 2). Однако при анализе абсолютных значений отмечена высокая концентрация фактора у 30% больных КАФС и у 56,25% с аГУС, а низкая концентрация СН1 — у 3 больных КАФС (30%) и у 2 с аГУС (12,5%) (табл. 5). Концентрация CFB в среднем у больных аГУС оказалась в пределах нормальных значений, а в группе КАФС несколько их превосходила (см. табл. 2). При анализе абсолютных значений отмечено, что у 2 больных аГУС уровень CFB был ниже нормы (табл. 6). Количественное содержание CFD оказалось повышенным почти вдвое по сравнению с нормой у па-

Таблица 5. Концентрация CFI в сыворотке крови больных катастрофическим антифосфолипидным синдромом (КАФС) и атипичным гемолитико-уремическим синдромом (аГУС)

Фактор компонента	Уровень	КАФС n=10	аГУС n=16
CFI, мкг/мл (норма 178–331)	Низкий	3 (30%)	2 (12,5%)
	Нормальный	4 (40%)	5 (31,3%)
	Высокий	3 (30%)	9 (56,3%)

Таблица 6. Концентрация CFB в сыворотке крови у больных катастрофическим антифосфолипидным синдромом (КАФС) и атипичным гемолитико-уремическим синдромом (аГУС)

Фактор компонента	Уровень	КАФС n=10	аГУС n=20
CFB, мкг/мл (280–520)	Низкий	0 (0%)	2 (10%)
	Нормальный	5 (50%)	10 (50%)
	Высокий	5 (50%)	8 (40%)

циентов обеих групп и достоверно не отличалось между группами КАФС и аГУС. Установлена сильная прямая корреляционная связь между уровнями CFI и CFD в обеих группах (для КАФС и аГУС соответственно $r=0,935$; $p=0,000$ и $r=0,890$; $p=0,000$) (рис. 1). В группе КАФС также выявлена сильная обратная связь активности CFH с содержанием CFD ($r=-0,757$, $p=0,049$). В группе аГУС обнаружена прямая связь между содержанием в сыворотке CFB и С3 компонента компонента ($r=0,545$, $p=0,013$). Наличие взаимосвязей между факторами компонента и клиническими показателями тромботической микроангиопатии выявлены в группе КАФС (рис. 2). Так, уровни факторов I и D прямо коррелировали с уровнем лактатдегидрогеназы (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: $r=-0,690$, $p=0,023$) (см. рис. 2).

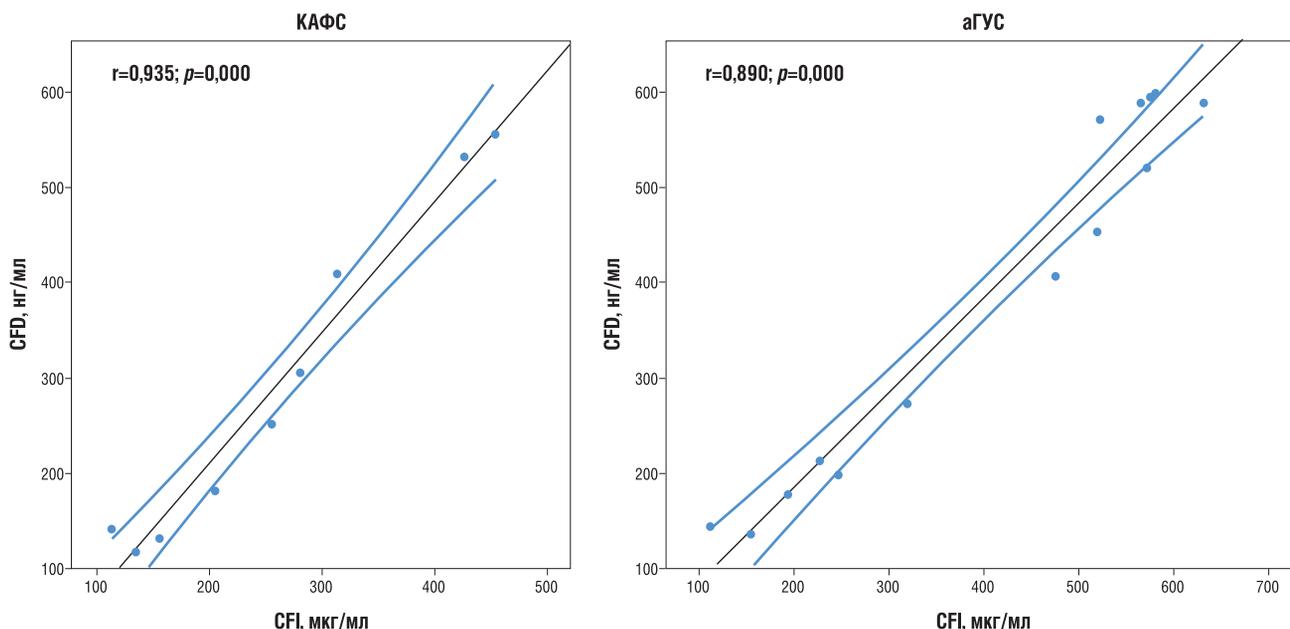


Рис. 1. Связь CFI и CFD у больных катастрофическим антифосфолипидным синдромом (КАФС) и атипичным гемолитико-уремическим синдромом (аГУС)

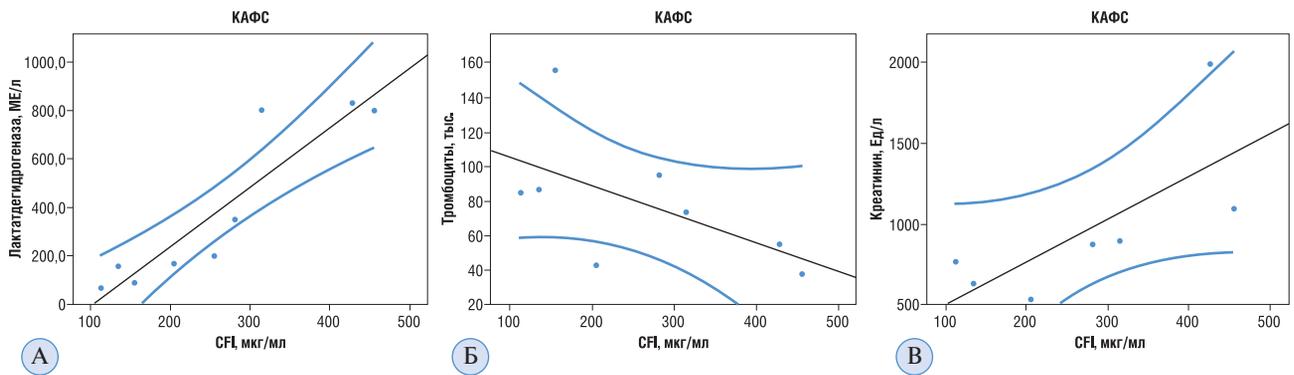


Рис. 2. Связь между лабораторными показателями комплементопосредованной тромботической микроангиопатии и концентрацией CFI в группе пациентов с катастрофическим антифосфолипидным синдромом (КАФС): между (А) уровнем лактатдегидрогеназы и содержанием CFI ($r=0,757$; $p=0,049$); (Б) числом тромбоцитов и содержанием CFI ($r=-0,731$; $p=0,039$); (В) уровнем креатинина и содержанием CFI ($r=0,934$; $p=0,001$)

Обсуждение

Проведенное нами исследование продемонстрировало сходство как клинических и лабораторных характеристик, так и однотипные изменения в системе комплемента у пациентов с КАФС и аГУС. В обеих группах преобладали молодые пациенты, причем средний возраст больных аГУС был значительно меньше, чем у больных КАФС, что сопоставимо с международными данными [16, 17]. Преобладание женщин в группе КАФС, вероятнее всего, обусловлено значительной долей пациенток с вторичным АФС при СКВ (34,4%) в структуре КАФС. Все пациенты с КАФС в момент острого эпизода имели тромбоцитопению и анемию, а микроангиопатический гемолиз был подтвержден у 71,4% больных. Трактовка гематологической составляющей при КАФС затруднена, так как тромбоцитопения является симптомом не только тромботической микроангиопатии, но и СКВ, которой страдали более 1/3 наблюдаемых пациентов, и антифосфолипидного синдрома в целом, как и анемия, имеющаяся у большинства пациентов с активностью СКВ. Однако в нашем исследовании микроангиопатический характер гемолиза был подтвержден отрицательной пробой Кумбса, высоким уровнем лактатдегидрогеназы во всех случаях и наличием шизоцитоза у ряда пациентов. Таким образом, частота микроангиопатической гемолитической анемии и тромбоцитопении в нашем исследовании была существенно выше, чем в других исследованиях. Возможно, это обусловлено большей тяжестью состояния пациентов с КАФС, концентрирующихся в клинике им. Е.М. Тареева, так как, по данным Международного регистра КАФС, тромбоцитопения и микроангиопатическая гемолитическая анемия отмечены у 63 и 12% больных соответственно [18]. Сочетание тромбоцитопении, микроангиопатической гемолитической анемии и полиорганного поражения вследствие микроциркуляторных тромбозов соответствует представлению о КАФС как о микроангиопатическом варианте АФС, сходном по своим клиническим проявлениям с аГУС и другими тромботическими микроангиопатиями [19]. Несмотря на то, что катастрофический АФС, как и атипичный ГУС, относится к тромботическим микроангиопатиям, выраженность микроангиопатической гемолитической анемии и тромбоцитопении в нашем исследовании оказалась большей у больных аГУС, что не нашло статистического подтверждения, вероятно, в связи с небольшим числом наблюдений (см. табл. 1).

Спектр клинических проявлений в развернутой стадии заболевания оказался более разнообразным у больных КАФС, что, по-видимому, отражает генерализованный характер тромботической микроангиопатии, в большей степени свойственный микроангиопатическому варианту АФС. Это подтверждается большей величиной индекса органного повреждения у пациентов с КАФС по сравнению с больными аГУС (4,8 против 2,8; $p=0,002$). С равной частотой в обеих группах были поражены только почки. Наши данные, таким образом, подтверждают, что именно почки являются основной мишенью микроангиопатического тромбообразования не только при аГУС, но и при КАФС [20, 21]. Поражение сердца втрое чаще отмечено у больных КАФС по сравнению с больными аГУС, причем частота этого поражения в группе КАФС в нашем исследовании была более чем в 2 раза выше, чем в зарубежных исследованиях [22]. Ни у одного пациента с аГУС в нашей когорте не зарегистрировано поражения кожи, тогда как эта локализация, наряду с повреждением центральной нервной системы, желудочно-кишечного тракта и легких была распространенным явлением в группе КАФС. Поражение именно этих органов преобладает также и у больных аГУС, встречаясь, однако, недостаточно часто, чем у пациентов с КАФС. Обращает на себя внимание практически одинаковая частота поражения органа зрения в обеих группах. И если в литературе имеются лишь единичные наблюдения поражения глаз при аГУС [23], то в нашем исследовании нарушение зрения в момент острого эпизода тромботической микроангиопатии отмечено у 18% больных.

Изменения системы комплемента выявлены у всех пациентов как с аГУС, так и с КАФС. По данным литературы, исследование уровней С3 и С4 методом нефелометрии у больных аГУС показало, что у большинства из них значения С4 остаются нормальными, тогда как уровень С3 снижен у 50% больных, что свидетельствует об активации комплемента преимущественно по альтернативному пути [24]. В нашем исследовании частота снижения С3 в группе аГУС составила 35,7%, что сопоставимо с международными данными. Аналогичные показатели частоты снижения С3 отмечены нами у 40% больных в группе КАФС. В нашем исследовании у пациентов обеих групп наряду с активацией альтернативного пути комплемента также были выявлены признаки вовлечения в патологический процесс и классического пути. Так, высокая функциональная активность и С3, и С4 компонентов выявлена у 30% больных КАФС и у 42,9% с аГУС (см. табл. 3, 4). На первый взгляд, ситуация одновременной

активации обоих путей комплемента может показаться парадоксальной. Однако проводимые в последние годы исследования позволили установить, что как в эксперименте, так и в клинической практике при ряде заболеваний имеются признаки активации обоих путей комплемента. Так, одновременная активация классического и альтернативного пути была продемонстрирована на экспериментальной модели волчаночного нефрита у мышей [25]. При изучении общих закономерностей участия системы комплемента в формировании иммунного ответа у здоровых лиц были продемонстрированы признаки активации обоих упомянутых путей активации комплемента в результате воздействия разных триггерных факторов, а также их совместный вклад в образование анафилотоксинов, опсопинов, хемоаттрактантов и комплекса мембранной атаки [26, 27].

В нашем исследовании у 30% больных КАФС и у 21,4% с аГУС была повышена активность С3 (см. табл. 3). Повышение функциональной активности С3 при нормальной или сниженной активности С4, вероятнее всего, может свидетельствовать о мутациях доминантно-негативных (gain-of-function) в гене компонента С3, в результате чего последний приобретает стабильную форму за счет нарушенного связывания с белками-регуляторами CFH и MCP. По данным литературы, такие мутации встречаются у больных аГУС в 5–15% случаев [28].

Наиболее часто развитие аГУС ассоциировано с мутациями в гене *CFH*. Не имея возможности выполнить генетический анализ, мы исследовали концентрацию факторов, регулирующих активность альтернативного пути комплемента, в сыворотке крови. Содержание CFH у больных обеих групп оказалось достоверно выше, чем в группе здоровых (см. табл. 2). При этом активность CFH была достоверно ниже нормальных значений в обеих группах, а при КАФС — достоверно ниже, чем при аГУС. Мы полагаем, что нормальная или высокая концентрация CFH является компенсаторной реакцией организма, направленной на обеспечение нормальной функции альтернативного пути комплемента при наличии аномалии его основного регуляторного белка вследствие мутации гена *CFH*.

Таким образом, большое количество фактора уравновешивает его сниженную активность. Наши данные сопоставимы с результатами других исследований, в которых, однако, только констатируется высокая концентрация CFH без определения его активности и объяснений возможных причин этого феномена. Так, I. Моог и соавт. среди 13 обследованных пациентов с аГУС обнаружили высокие концентрации CFH у двух из них (15,4%), а CFI — у 6 (46,2%) [29]. В исследовании J. Caprioli и соавт. уровень CFH превышал референсные значения в 2 (18,2%) случаях аГУС из 11 [30]. Результаты, аналогичные нашим, были получены M.-A. Dragon-Durey и соавт. у пациента с идентифицированной гетерозиготной мутацией *CFH*, у которого нормальная концентрация фактора сочеталась со снижением его активности до 50% [28]. По-видимому, такое сочетание свойственно и другим заболеваниям, связанным с дисрегуляцией системы комплемента. Так, в исследовании факторов альтернативного пути комплемента у 53 пациентов с возрастной макулярной дегенерацией концентрация CFH по группе в целом оказалась выше, чем у здоровых лиц (287,84 против 268,69 мг/л), а максимальные значения в группе больных значительно превосходили норму (498,86 против 398,38 мг/л) [31].

С нашей точки зрения, у пациентов с генетическим дефектом *CFH* и неполноценной его функци-

ей избыточный синтез данного фактора печенью, возможно, позволяет сохранить суммарную функцию CFH в пределах, достаточных для обеспечения нормальной регуляции альтернативного пути комплемента. Мы полагаем, что увеличенная продукция CFH способна ограничивать активацию альтернативного пути комплемента в отсутствие дополнительных комплементактивирующих состояний даже при сниженной активности фактора. Однако при развитии любой триггерной ситуации (инфекция, беременность и т.п.), вызывающей дополнительную активацию комплемента, достигнутая компенсация становится недостаточной. Наше предположение находит подтверждение в работе Ш. Лора и В. Фрему-Бачи, изучавших генетически-фенотипические взаимодействия у больных аГУС [16]. В их когорте больных активность CFH оказалась сниженной и в среднем составила 35% при нормальной концентрации фактора в плазме. Генетический анализ подтвердил наличие мутаций гена *CFH* у всех пациентов с низкой активностью, при этом у пациентов с активностью CFH менее 5% были выявлены гомозиготные мутации [16, 28]. С нашей точки зрения, это свидетельство того, что показатель активности CFH является более информативным и лучше отражает состояние системы комплемента, что подтверждается собственными данными о наличии сильной обратной связи между уровнем активности CFH и количеством пораженных органов у пациентов с аГУС ($r=-0,569$, $p=0,05$). У больных КАФС мы выявили аналогичные аГУС закономерности: сочетание высокой концентрации CFH с низкой его активностью. В нашей работе активность CFH была достоверно ниже в группе КАФС, чем в группе аГУС, и у всех пациентов уровень ее не превышал 50% (см. табл. 2), тогда как в группе аГУС 20% больных имели нормальную активность фактора. Полученные данные подтверждают роль дисрегуляции альтернативного пути комплемента в патогенезе острой тромботической микроангиопатии, ассоциированной с присутствием антифосфолипидных антител, и позволяют предположить, что КАФС может развиваться у тех больных с антифосфолипидными антителами, которые имеют генетический дефект в системе комплемента. Таким образом, результаты нашего исследования согласуются с теорией «двойного удара», объясняющей развитие как АФС, так и аГУС результатом взаимодействия предрасполагающего и триггерного факторов. Применительно к КАФС предрасполагающих факторов, по-видимому, может быть два — генетический дефект и антифосфолипидные антитела, хотя последние, безусловно, можно рассматривать и как триггерный фактор, вызывающий дополнительную активацию комплемента у предрасположенных лиц.

Исследование CFI показало, что его концентрация в среднем была повышенной в группе аГУС и нормальной при КАФС (см. табл. 2). Однако анализ концентрации CFI у каждого пациента (см. табл. 5) позволил установить, что у 30% больных с КАФС и у 12,5% с аГУС концентрация CFI оказалась ниже референсных значений. По данным V. Fremieux-Vacchi и соавт. концентрация данного фактора снижена у половины из 10% больных аГУС с вариантами гена *CFI*, у которых были обнаружены гомозиготные мутации данного регуляторного протеина (мутации 1-го типа, ведущие к уменьшению количества синтезируемого фактора) [32]. Обнаруженная нами почти у 1/3 больных КАФС низкая концентрация CFI позволяет предположить наличие аналогичных мутаций и у этой группы пациентов. Таким образом, у отдельных больных КАФС дисрегуляция системы комплемента может быть

обусловлена генетическим дефектом CFI — основного белка, расщепляющего C3-конвертазу альтернативного пути комплемента. Однако для подтверждения этого предположения необходимо генетическое обследование больных КАФС.

У больных аГУС концентрация CFB в среднем оказалась в пределах нормальных значений, а в группе КАФС несколько их превосходила (см. табл. 2). Однако при анализе абсолютных значений отмечено, что у 2 больных аГУС уровень CFB был ниже нормы (см. табл. 6), что дает основание предполагать у них наличие мутации гена *CFB* 1-го типа. В группе КАФС низких значений концентрации CFB не отмечено (см. табл. 6).

Количественное содержание CFD в среднем было высоким у пациентов обеих групп и достоверно отличалось от группы здоровых.

Таким образом, по нашим данным, средние концентрации факторов, усиливающих активность альтернативного пути комплемента (CFB, CFD) и угнетающих таковую (CFH, CFI) у пациентов как с аГУС, так и с КАФС, повышены. С нашей точки зрения, повышение уровня факторов CFB и CFD, участвующих в формировании C3-конвертазы, у пациентов обеих групп свидетельствует об активации альтернативного пути комплемента, а возрастающие концентрации факторов H и I у больных с тромботическими микроангиопатиями можно рассматривать как компенсаторную реакцию регуляторных механизмов комплемента, направленную на подавление избыточной активации альтернативного пути комплемента. Мы полагаем, что повышенная концентрация регуляторных белков, по-видимому, являющаяся результатом избыточного синтеза печенью, способна обеспечить нормальную регуляцию альтернативного пути комплемента. Это предположение подтверждается нашими данными о наличии достоверной связи между повышением уровней CFI и CFD и у больных аГУС, и при КАФС (см. рис. 1). Значимость этих наблюдений подкреплена выявлением достоверных связей между повышением концентраций CFI и CFD и уровнем лактатдегидрогеназы, креатинина и тромбоцитов в группе КАФС (см. рис. 2). Указанные закономерности выявлены только в группе КАФС, вероятно, в связи с большей степенью выраженности тромботической микроангиопатии, вовлечением большего количества органов и, как следствие, более выраженной активацией системы комплемента.

Таким образом, результаты нашего исследования дают основания предполагать, что у больных КАФС комплемент не просто вовлечен в патологический процесс в рамках системного воспалительного ответа, как при сепсисе или ДВС-синдроме, а находится в состоянии избыточной активации, скорее всего, за счет генетического дефекта системы комплемента, аналогичного таковому у больных аГУС. Косвенно это подтверждается нашими данными о высокой активности C3 у 30% пациентов с КАФС, низкой активности CFH у части из них и о низких значениях концентрации CFI у 30% больных этой группы. Возможно, именно сочетание циркуляции антифосфолипидных антител и наличия ранее существующих изменений системы комплемента у данной небольшой когорты больных обуславливает развитие такой тяжелой полиорганной патологии, как катастрофический антифосфолипидный синдром. По-видимому, взаимодействие антифосфолипидных антител и системы комплемента может осуществляться несколькими путями. Во-первых, данные антитела могут напрямую активировать систему комплемента, что было продемонстрировано в эксперименте по развитию осложнений

беременности у мышей с антифосфолипидными антителами [9]. На экспериментальной модели АФС было показано, что для реализации патологического действия антифосфолипидных антител на плаценту необходимы C3, C4, C5 и C6 компоненты комплемента, поэтому у особей с дефицитом указанных факторов беременность протекала нормально. Как было установлено, антифосфолипидные антитела активируют систему комплемента локально в плаценте, образуемые при этом анафилотоксины и мембраноатакующий комплекс оказывают на нее повреждающее действие, что приводит к задержке роста или гибели плода. Активация системы комплемента у пациентов с первичным антифосфолипидным синдромом и циркулирующими антифосфолипидными антителами была также продемонстрирована в исследовании K. Vreen и соавт. даже в отсутствии тромботических событий [33]. Авторы статьи предположили, что у пациентов с антифосфолипидными антителами система комплемента активирована, однако для развития тромбозов необходимы дополнительные триггерные факторы [33]. С другой стороны, недавнее исследование K. Gopp и соавт. установило важную роль $\beta 2$ -гликопротеина 1 ($\beta 2$ -ГП1) в регуляции активированного комплемента [10]. Оказалось, что молекула $\beta 2$ -ГП1, связываясь с отрицательно заряженной поверхностью клеток, например при апоптозе, приобретает способность присоединять C3 и C3b компоненты комплемента. Происходящие в результате этого конформационные изменения последних позволяют им связываться с CFH, что приводит к их последующему расщеплению при участии CFI. Антитела к $\beta 2$ -ГП1 блокируют домен 1 молекулы $\beta 2$ -ГП1 и таким образом нарушают регуляторную функцию этой молекулы.

Результаты нашего исследования позволяют предположить, что у пациентов с АФС антифосфолипидные антитела, возможно, вызывают некоторую исходную активацию системы комплемента, которая усиливается при воздействии дополнительных триггерных факторов. В то время как существующие генетические дефекты белков-регуляторов не позволяют справиться с избыточной активацией, развивается комплементопосредованное повреждение эндотелия, дополнительное к имеющемуся вследствие прямого воздействия антифосфолипидных антител, результатом чего является составляющее основу КАФС генерализованное микроциркуляторное тромбообразование. Таким образом, полученные нами данные вполне согласуются с одной из гипотез патогенеза КАФС — гипотезой эндотелиального повреждения [13]. Однако нам представляется, что наши результаты не противоречат также другой гипотезе патогенеза КАФС — гипотезе «тромботического шторма» [11], в соответствии с которой избыточное образование тромбина в результате активации системы гемостаза, инициировавшей тромбообразование, генерирует все новые его количества, которые поддерживают этот процесс. Очевидно, что массивное, обусловленное двойным воздействием на эндотелиальные клетки (антифосфолипидные антитела и комплемент) и распространенное на большой площади микроциркуляторного русла эндотелиальное повреждение будет сопровождаться генерацией избыточного количества тромбина, которое способно длительно поддерживать активное внутрисосудистое свертывание крови. Таким образом, результаты нашего исследования позволяют объединить обе этих гипотезы, поскольку активация комплемента вносит свой вклад и в процесс сосудистого повреждения, и в процесс тромбообразования.

Заключение

Клинические проявления катастрофического антифосфолипидного синдрома и атипичного гемолитико-уремического синдрома сходны, однако выраженность микроангиопатического гемолиза, тромбоцитопении и поражения почек у пациентов с аГУС больше, чем у больных КАФС, которые, напротив, характеризуются большей частотой и тяжестью экстраренальных поражений. У пациентов с КАФС, как и с аГУС, имеются признаки активации альтернативного пути комплемента. При КАФС соотношение концентрации и удельной активности СФН подчиняется тем же закономерностям, что и при аГУС, позволяя предполагать возможность генетического дефекта данного фактора. Таким образом, возможно, КАФС развивается у тех пациентов с анти-

фосфолипидными антителами, которые имеют генетический дефект в системе комплемента

Источник финансирования

Работа проведена при финансовой поддержке ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова, а также за счет личных средств членов авторского коллектива.

Конфликт интересов

Н.Л. Козловская является экспертом компании «Алекссион Фарма». Другие соавторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Campistol JM, Arias M, Ariceta G, et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrologia*. 2015;35(5):421–447. doi: 10.1016/j.nefro.2015.07.005.
- Meri S. Complement activation in diseases presenting with thrombotic microangiopathy. *Eur J Intern Med*. 2013;24(6):496–502. doi: 10.1016/j.ejim.2013.05.009.
- Hofer J, Rosales A, Fischer C, Giner T. Extra-renal manifestations of complement-mediated thrombotic microangiopathies. *Front Pediatr*. 2014;2:97. doi: 10.3389/fped.2014.00097.
- Noris M, Mescia F, Remuzzi G. STEC-HUS, atypical HUS and TTP are all diseases of complement activation. *Nat Rev Nephrol*. 2012;8(11):622–633. doi: 10.1038/nrneph.2012.195.
- Cervera R, Bucciarelli S, Plasín MA, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): descriptive analysis of a series of 280 patients from the “CAPS Registry”. *J Autoimmun*. 2009;32(3–4):240–245. doi: 10.1016/j.jaut.2009.02.008.
- Козловская Н.Л., Шилов Е.М., Метелева Н.А., и др. Клинические и морфологические особенности волчаночного нефрита при системной красной волчанке с антифосфолипидным синдромом // *Терапевтический архив*. — 2006. — Т.78. — №5 — С. 21–31. [Kozlovskaya NL, Shilov EM, Meteleva NA, et al. Clinical and morphological characteristics of lupus nephritis in systemic lupus erythematosus with antiphospholipid syndrome. *Ter Arkh*. 2006;78(5):21–31. (In Russ).]
- Oku K, Atsumi T, Bohgaki M, et al. Complement activation in patients with primary antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2008;68(6):1030–1035. doi: 10.1136/ard.2008.090670.
- Salmon JE, Girardi G. *The role of complement in the antiphospholipid syndrome*. In: Tsokos GC, editor. *Complement in autoimmunity*. Karger Publishers; 2004. p. 133–148. doi: 10.1159/000075690.
- Girardi G, Berman J, Redecha P, et al. Complement C5a receptors and neutrophils mediate fetal injury in the antiphospholipid syndrome. *J Clin Invest*. 2003;112(11):1644–1654. doi: 10.1172/jci200318817.
- Gropp K, Weber N, Reuter M, et al. β_2 -glycoprotein I, the major target in antiphospholipid syndrome, is a special human complement regulator. *Blood*. 2011;118(10):2774–2783. doi: 10.1182/blood-2011-02-339564.
- Kitchens CS. Thrombotic storm: when thrombosis begets thrombosis. *Am J Med*. 1998;104(4):381–385. doi: 10.1016/s0002-9343(98)00061-8.
- Blank M, Eisenstein M, Asherson RA, et al. *The infectious origin of the antiphospholipid syndrome*. In: Shoenfeld Y, Agmon-Levin N, Rose NR, et al, editors. *Infection and autoimmunity*. Elsevier Science; 2004. p. 473–490. doi: 10.1016/b978-0-44451271-0.50037-5.
- Meroni P, Raschi E, Camera M, et al. Endothelial activation by aPL: a potential pathogenetic mechanism for the clinical manifestations of the syndrome. *J Autoimmun*. 2000;15(2):237–240. doi: 10.1006/jaut.2000.0412.
- Asherson R, Cervera R, de Groot PG, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus*. 2003;12(7):530–534. doi: 10.1191/0961203303lu3940a.
- Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med*. 2009;361(17):1676–1687. doi: 10.1056/nejmra902814.
- Лора Ш., Фремю-Бачи В. Атипичный гемолитико-уремический синдром // *Нефрология*. — 2012. — Т. 16. — №2 — С. 16–48. [Loirat Ch, Frémeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Nefrologiya*. 2012;16(2):16–48. (In Russ).]
- Cervera R; CAPS Registry Project Group. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): update from the “CAPS Registry”. *Lupus*. 2010;19(4):412–418. doi:10.1177/0961203309361353.
- Med.ub.es [Internet]. CAPS registry. Registry of the “European forum on antiphospholipid antibodies” for patients with the “catastrophic” antiphospholipid syndrome [cited 2016 Dec 12]. Available at: <http://www.med.ub.es/MIMMUN/FORUM/CAPS.HTM>.
- Asherson RA, Cervera R. Microvascular and microangiopathic antiphospholipid-associated syndromes (“MAPS”): semantic or antisemantic? *Autoimmun Rev*. 2008;7(3):164–167. doi: 10.1016/j.autrev.2007.11.009.
- Sciascia S, Cuadrado MJ, Khamashta M, Roccatello D. Renal involvement in antiphospholipid syndrome. *Nat Rev Nephrol*. 2014;10(5):279–89. doi: 10.1038/nrneph.2014.38.
- Tsai H-M. A mechanistic approach to the diagnosis and management of atypical hemolytic uremic syndrome. *Transfus Med Rev*. 2014;28(4):187–197. doi: 10.1016/j.tmr.2014.08.004.
- Asherson RA. Multiorgan failure and antiphospholipid antibodies: the catastrophic antiphospholipid (Asherson’s) syndrome. *Immunobiology*. 2005;210(10):727–733. doi: 10.1016/j.imbio.2005.10.002.
- Larakeb A, Leroy S, Frémeaux-Bacchi V, et al. Ocular involvement in hemolytic uremic syndrome due to factor H deficiency — are there therapeutic consequences? *Pediatr Nephrol*. 2007;22(11):1967–1970. doi: 10.1007/s00467-007-0540-0.
- Kavanagh D, Richards A, Frémeaux-Bacchi V, et al. Screening for complement system abnormalities in patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2(3):591–596. doi: 10.2215/cjn.03270906.
- Bao L, Quigg RJ. Complement in lupus nephritis: the good, the bad, and the unknown. *Semin Nephrol*. 2007;27(1):69–80. doi: 10.1016/j.semnephrol.2006.09.009.

26. Козлов Л.В. Исследование функциональной активности компонентов и факторов системы комплемента человека // *Вопросы медицинской химии*. — 2002. — Т.48. — №6 — С. 624–631. [Kozlov LV. Issledovanie funktsional'noi aktivnosti komponentov i faktorov sistemy komplementa cheloveka. *Voprosy meditsinskoi khimii*. 2002;48(6):624–631. (In Russ).]
27. Melis JP, Strumane K, Ruuls SR, et al. Complement in therapy and disease: regulating the complement system with antibody-based therapeutics. *Mol Immunol*. 2015;67(2 Pt A):117–130. doi: 10.1016/j.molimm.2015.01.028.
28. Dragon-Durey MA, Fremaux-bacchi V, Loirat C, et al. Heterozygous and homozygous factor h deficiencies associated with hemolytic uremic syndrome or membranoproliferative glomerulonephritis: report and genetic analysis of 16 cases. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(3):787–795. doi: 10.1097/01.asn.0000115702.28859.a7.
29. Moore I, Strain L, Pappworth I, et al. Association of factor H autoantibodies with deletions of CFHR1, CFHR3, CFHR4, and with mutations in CFH, CFI, CD46, and C3 in patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood*. 2009;115(2):379–387. doi: 10.1182/blood-2009-05-221549.
30. Caprioli J, Noris M, Brioschi S, et al. Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood*. 2006;108(4):1267–1279. doi: 10.1182/blood-2005-10-007252.
31. Hakobyan S, Harris CL, Tortajada A, et al. Measurement of factor H variants in plasma using variant-specific monoclonal antibodies: application to assessing risk of age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(5):1983–1990. doi: 10.1167/iovs.07-1523.
32. Fremaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A, et al. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(4):554–562. doi: 10.2215/cjn.04760512.
33. Breen KA, Seed P, Parmar K, et al. Complement activation in patients with isolated antiphospholipid antibodies or primary antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost*. 2012;107(3):423–429. doi: 10.1160/th11-08-0554.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Демьянова Ксения Андреевна, аспирант кафедры нефрологии и гемодиализа института профессионального образования Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова
Адрес: 119435, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 4, **тел.:** +7 (499) 248-53-11, **e-mail:** ksedem@gmail.com,
SPIN-код: 5474-1091, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-8927-5841>

Козловская Наталья Львовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры нефрологии и гемодиализа института профессионального образования Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова
Адрес: 119435, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 4, **тел.:** +7 (499) 248-53-11, **e-mail:** nkozlovskaya@yandex.ru,
SPIN-код: 1110-4764, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-4275-0315>

Боброва Лариса Александровна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Научно-исследовательского отдела нефрологии НИЦ Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова
Адрес: 119435, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 4, **тел.:** +7 (499) 248-53-11, **e-mail:** mrlee2005@ya.ru,
SPIN-код: 7435-1504, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-6265-4091>

Козлов Леонид Васильевич, доктор биологических наук, до марта 2016 г. — профессор, руководитель группы Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора
Адрес: 125212, Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10

Андина Светлана Семёновна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора
Адрес: 125212, Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, **тел.:** +7 (495) 452-18-16, **e-mail:** andinasvetlana@rambler.ru,
SPIN-код: 8479-9628, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-0284-3787>

Юрова Валерия Алексеевна, аспирант кафедры нефрологии и гемодиализа института профессионального образования Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова
Адрес: 119435, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 4, **тел.:** +7 (499) 248-53-11, **e-mail:** val84-05@mail.ru,
SPIN-код: 3906-3609, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-7041-3391>

Кучиева Агунда Мэлсовна, врач-нефролог отделения искусственная почка Университетской клинической больницы № 3 Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова, Клиника нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева
Адрес: 119435, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 5, **тел.:** +7 (499) 248-61-55, **e-mail:** agunda_81@mail.ru,
SPIN-код: 3292-8178, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-8360-7734>

Рощупкина Светлана Васильевна, заведующая отделением нефрологии Университетской клинической больницы № 3 Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова, Клиника нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева
Адрес: 119435, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 5, **тел.:** +7 (499) 248-55-77, **e-mail:** roschupkina.sv@yandex.ru,
SPIN-код: 4611-8464, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-4695-1568>

Шилов Евгений Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нефрологии и гемодиализа института профессионального образования Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова
Адрес: 119435, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 4, **тел.:** +7 (499) 248-53-11, **e-mail:** emshilov@mma.ru,
SPIN-код: 1538-9845, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-2111-191X>