



Клиническая характеристика и генетический профиль системы комплемента при почечной ТМА у пациентов с тяжелыми формами артериальной гипертензии

М.И. Акаева^{1,2}, Н.Л. Козловская^{3,4}, Л.А. Боброва¹, О.А. Воробьева⁵, Е.С. Столяревич^{6,7}, П.А. Шаталов⁸, Т.В. Смирнова⁹, А.О. Ананьева¹⁰

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия;

⁴ГБУЗ «Городская клиническая больница им. А.К. Ерамишанцева» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁵ООО «Национальный центр клинической морфологической диагностики», Санкт-Петербург, Россия;

⁶ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

⁷ГБУЗ «Городская клиническая больница №52» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁸ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия;

⁹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней им. М.М. Краснова», Москва, Россия;

¹⁰Санкт-Петербургское ГБУЗ «Городская Мариинская больница», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Обоснование. Круг заболеваний, характеризующихся развитием почечной тромботической микроангиопатии (ТМА), включает в себя злокачественную артериальную гипертензию (ЗАГ). ТМА при ЗАГ традиционно рассматривается как вариант вторичной ТМА, симптоматическая терапия которой сводится лишь к стабилизации уровня артериального давления, что нередко не позволяет избежать быстрого развития у пациентов терминальной стадии почечной недостаточности. Однако есть основания предполагать, что в ряде случаев в основе эндотелиального повреждения при ЗАГ лежит дисрегуляция системы комплемента (СК), что открывает перспективы для применения комплемент-блокирующей терапии.

Цель. Изучить клинические проявления и генетический профиль СК у пациентов с морфологически подтвержденной почечной ТМА, сочетающейся с тяжелыми формами АГ.

Материалы и методы. В исследование включены 28 пациентов с морфологически верифицированной почечной ТМА и тяжелыми формами АГ. Больных, имевших признаки микроангиопатической гемолитической анемии и тромбоцитопении, не включали ввиду возможного соответствия критериям атипичного гемолитико-уремического синдрома. Общеклинические данные и распространенность редких генетических дефектов (ГД) СК оценивали путем проведения молекулярно-генетического анализа (поиска мутаций в клинически значимой части генома человека – экзоме) методом высокопроизводительного секвенирования (NGS).

Результаты. ГД СК выявлены у 1/4 больных. В 5 случаях обнаружены редкие генетические варианты, классифицированные как «вероятно патогенные», включавшие дефекты генов *CFI*, *C3*, *CD46*, *CFHR4*, *CFHR5*. У 2 пациентов выявлены хромосомные делеции, содержащие гены релейт-факторов *CFH* (*CFHR1*, *CFHR3*).

Заключение. У 25% больных с почечной ТМА, генез которой первоначально расценен как вторичный и атрибутирован к ЗАГ, при частичном или полном отсутствии гематологических проявлений микроангиопатической патологии обнаружены редкие варианты генов СК, ассоциированные с атипичным гемолитико-уремическим синдромом. Генетическое исследование СК в сочетании с морфологическим исследованием почечного биоптата являются, по-видимому, ключевыми инструментами для верификации ТМА, ассоциированной с ЗАГ, особенно в отсутствие микроангиопатической гемолитической анемии и тромбоцитопении, уточнения ее природы и применения потенциально эффективной комплемент-блокирующей терапии у пациентов с ГД СК.

Ключевые слова: тромботическая микроангиопатия, злокачественная артериальная гипертензия, атипичный гемолитико-уремический синдром, система комплемента, гены системы комплемента

Для цитирования: Акаева М.И., Козловская Н.Л., Боброва Л.А., Воробьева О.А., Столяревич Е.С., Шаталов П.А., Смирнова Т.В., Ананьева А.О. Клиническая характеристика и генетический профиль системы комплемента при почечной ТМА у пациентов с тяжелыми формами артериальной гипертензии. Терапевтический архив. 2024;96(6):571–579. DOI: 10.26442/00403660.2024.06.202724

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Акаева Мариам Измаиловна** – аспирант каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.М. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), врач-нефролог ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: 0510_mary@mail.ru

Козловская Наталья Львовна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. внутренних болезней с курсом функциональной диагностики и кардиологии им. В.С. Моисеева ФГАОУ ВО РУДН, рук. Центра помощи беременным женщинам с патологией почек и мочевыводящих путей ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева»

Боброва Лариса Александровна – канд. мед. наук, ассистент каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.М. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

✉ **Mariam I. Akaeva.** E-mail: 0510_mary@mail.ru; ORCID: 0009-0002-0224-663X

Natalia L. Kozlovskaya. ORCID: 0000-0002-4275-0315

Larisa A. Bobrova. ORCID: 0000-0001-6265-4091

Clinical characteristics and genetic profile of complement system in renal thrombotic microangiopathy in patients with severe forms of arterial hypertension

Mariam I. Akaeva^{1,2}, Natalia L. Kozlovskaya^{3,4}, Larisa A. Bobrova¹, Olga A. Vorobyeva⁵, Ekaterina S. Stoliarevich^{6,7}, Petr A. Shatalov⁸, Tatiana V. Smirnova⁹, Anastasiia O. Anan'eva¹⁰

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia;

³Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

⁴Yeramishantsev City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

⁵National Center for Clinical Morphological Diagnostics, Saint Petersburg, Russia;

⁶Russian University of Medicine, Moscow, Russia;

⁷City Clinical Hospital №52, Moscow, Russia;

⁸National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russia;

⁹Krasnov Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia;

¹⁰Mariinsky City Hospital, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Background. The spectrum of diseases characterized by the development of renal thrombotic microangiopathy (TMA) encompasses the malignant hypertension (MHT). TMA in MHT has conventionally been regarded as a variation of secondary TMA, the treatment of which is restricted to the stabilization of blood pressure levels, a measure that frequently fails to prevent the rapid progression to end-stage renal disease in patients. Nevertheless, there exists a rationale to suggest that, in certain instances, endothelial damage in MHT might be rooted in the dysregulation of the complement system (CS), thereby presenting potential opportunities for the implementation of complement-blocking therapy.

Aim. To study clinical manifestations and genetic profile of CS in patients with morphologically confirmed renal TMA combined with severe AH.

Materials and methods. 28 patients with morphologically verified renal TMA and severe AH were enrolled to the study. Patients with signs of microangiopathic hemolysis and thrombocytopenia were not included in the study due to possible compliance with the criteria for atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS). The prevalence of rare genetic defects (GD) of the CS was assessed by molecular genetic analysis (search for mutations in the clinically significant part of the human genome – exome) by next-generation sequencing technology (NGS).

Results. GD of CS were detected in a quarter of patients. Rare genetic variants classified as “likely pathogenic” including defects in *CFI*, *C3*, *CD46*, *CFHR4*, *CFHR5* genes were detected in five cases. Two patients were found to have chromosomal deletions containing CFH-related proteins genes (*CFHR1*, *CFHR3*).

Conclusion. Rare variants of CS genes linked to aHUS were found in 25% of patients with renal TMA, the genesis of which was originally thought to be secondary and attributed to MHT, with partial or complete absence of hematological manifestations of microangiopathic pathology. The key to confirming TMA associated with MHT, particularly in the absence of microangiopathic hemolysis and thrombocytopenia, elucidating its nature, and potentially effective complement-blocking therapy in patients with GD of CS, appears to be a genetic study of CS combined with a morphological study of a renal biopsy.

Keywords: thrombotic microangiopathy, malignant hypertension, atypical hemolytic uremic syndrome, complement system, complement genes

For citation: Akaeva MI, Kozlovskaya NL, Bobrova LA, Vorobyeva OA, Stoliarevich ES, Shatalov PA, Smirnova TV, Anan'eva AO. Clinical characteristics and genetic profile of complement system in renal thrombotic microangiopathy in patients with severe forms of arterial hypertension. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(6):571–579. DOI: 10.26442/00403660.2024.06.202724

Введение

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) – тяжелое, жизнеугрожающее заболевание из группы тромботических микроангиопатий (ТМА), характеризующееся преимущественным повреждением эндотелия микроциркуляторного русла почек (МРП), в основе кото-

рого лежит приобретенный или генетический дефект (ГД) регуляции альтернативного пути комплемента (АПК).

В нефрологической практике феномен ТМА встречается при широком спектре заболеваний почек, а также при патологических состояниях с вовлечением последних. ТМА может выступать как самостоятельный фактор поврежде-

Информация об авторах / Information about the authors

Воробьева Ольга Алексеевна – канд. мед. наук, зав. отд.-нием нефропатологии и сложного морфологического диагноза ООО «Национальный центр клинической морфологической диагностики»

Столяревич Екатерина Сергеевна – д-р мед. наук, проф. каф. нефрологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины», врач-нефролог высшей квалификационной категории, патологоанатом ГБУЗ ГKB №52

Шаталов Петр Алексеевич – канд. биол. наук, зав. отд. молекулярно-биологических исследований ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Смирнова Татьяна Вячеславовна – канд. мед. наук, врач-офтальмолог ФГБНУ «НИИ глазных болезней им. М.М. Краснова»

Ананьева Анастасия Олеговна – врач-нефролог СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница»

Olga A. Vorobyeva. ORCID: 0000-0002-6946-6816

Ekaterina S. Stoliarevich. ORCID: 0000-0002-0402-8348

Petr A. Shatalov. ORCID: 0000-0001-5374-8547

Tatiana V. Smirnova. ORCID: 0000-0001-5137-6786

Anastasiia O. Anan'eva

ния почек (ПП) либо сочетаться с системными заболеваниями (СЗ) или первичной гломерулярной патологией. Независимо от причины ТМА ее наличие как «второй болезни» в большинстве случаев служит фактором, определяющим прогрессирование нефропатии и почечный исход.

Последние десятилетия ознаменованы значительным прогрессом в понимании механизмов развития первичных форм ТМА. В частности, определена ключевая роль патологии системы комплемента (СК) в развитии аГУС. Разработка и применение антикомплементарной терапии революционно изменили подход к лечению пациентов и их прогноз.

В нефрологической практике нередко встречаются случаи ТМА, клинический фенотип которой отличается от классического отсутствием полного лабораторного симптомокомплекса ТМА. Так, у некоторых пациентов на момент морфологической верификации диагноза почечной ТМА отсутствуют тромбоцитопения и/или признаки микроангиопатической гемолитической анемии (МАГА), что в значительной степени затрудняет доморфологическую диагностику. Данный феномен, известный как «неполная», «парциальная» или «локально почечная ТМА», характеризуется хроническим внутривисцеральным микротромбообразованием и повреждением сосудистого эндотелия МРП [1–4]. Зачастую у данной категории больных наряду с ПП можно обнаружить наличие тяжелой, иногда злокачественной артериальной гипертензии (ЗАГ), крайне сложно поддающейся медикаментозной коррекции. Заслуживает внимания тот факт, что такой фенотип заболевания преобладает у молодых лиц без предшествующего почечного анамнеза. Основным поводом для обращения за медицинской помощью в подобных случаях, как правило, служит симптомокомплекс, включающий в себя ПП, тяжелую АГ (ТАГ) с одновременно выявляемыми признаками ПП, повреждения сердца, центральной нервной системы (ЦНС), органа зрения.

Сочетание почечной ТМА и ЗАГ, известное клиницистам достаточно давно, в начале XXI в. получило название «ТМА, ассоциированная с ТАГ/ЗАГ» [5–7]. В настоящее время приведенную форму заболевания, согласно соответствующим классификациям, относят к вторичной приобретенной ТМА, в основе которой лежит повреждение эндотелия, предположительно обусловленное гемодинамическим механизмом “shear stress” [8, 9]. Современный подход к терапии вторичных форм ТМА включает в себя принцип идентификации и воздействия на ведущий патологический фактор, послуживший причиной эндотелиального повреждения (ЭП). Однако в условиях клинической практики подобная тактика не всегда приводит к успешному разрешению ТМА и восстановлению функции почек. По-видимому, в таких случаях, наряду с основным, следует рассматривать возможность существования дополнительных факторов ЭП, одним из которых может выступать дисрегуляция СК, роль которой все чаще обсуждают при различных вариантах вторичной ТМА [10, 11].

Цель исследования – изучить клинические проявления (КП) и генетический профиль СК у пациентов с морфологически подтвержденной почечной ТМА, сочетающейся с тяжелыми формами АГ.

Материалы и методы

Отбор пациентов производили с октября 2014 по декабрь 2018 г. преимущественно в Клинике ревматологии, нефрологии и нефропатологии им. Е.М. Тареева ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Уни-

верситет), а также в других нефрологических стационарах г. Москвы и Санкт-Петербурга. Всех пациентов наблюдали от момента госпитализации и до последнего визита.

В исследование включены взрослые пациенты с клинической картиной ТАГ, которую определяли как повышение систолического АД ≥ 180 мм рт. ст. и/или диастолического АД ≥ 110 мм рт. ст., с гистологической картиной почечной ТМА по данным нефробиопсии, выполненной в связи с впервые выявленной почечной дисфункцией неясного генеза.

Не включены пациенты, имевшие достоверные гематологические проявления (ГП) ТМА (Кумбс-негативную гемолитическую анемию с повышением лактатдегидрогеназы $\geq 1,5$ N, шизоциты в мазке периферической крови $\geq 1\%$ и/или тромбоцитопению < 150 тыс./мкл), ввиду возможного соответствия действующим диагностическим критериям аГУС. Кроме того, не включены больные с иными верифицированными формами ТМА. Тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру исключали на основании отсутствия тромбоцитопении, лабораторных признаков МАГА и при значениях ADAMTS-13 более 10%. Пациенты, имевшие типичный ГУС (СТЕС-ГУС) и вторичные формы ТМА, ассоциированные с акушерской патологией, приемом лекарств, в том числе ингибиторов кальцийневрина, с ВИЧ-инфекцией, злокачественными опухолями, химио- и радиотерапией, трансплантацией органов, в исследование не включены. Аутоиммунные СЗ, в частности системную красную волчанку, системную склеродермию, васкулит, ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА-васкулит), антифосфолипидный синдром, исключали в соответствии с действующими диагностическими критериями при отсутствии соответствующих клинических и серологических маркеров.

Согласно избранным критериям в исследование вошли 28 пациентов: 22 (88%) мужчины и 3 (12%) женщины в возрасте 22–60 лет (средний возраст – $36,6 \pm 8,9$ года). По степени выраженности ретинопатии выделены пациенты с ТАГ ($n=15$, 54%) и ЗАГ ($n=13$, 46%). Диагноз ЗАГ устанавливали в соответствии с определением ESC/ESH 2018 г. на основании сочетания тяжелой АГ, органичной дисфункции и характерных изменений сосудов сетчатки, соответствовавших критериям гипертонической ретинопатии (ГР) 3–4-й степени по Keith–Wagner–Barker [12, 13].

В ходе госпитализации производили сбор и оценку доступной информации о предшествующем анамнезе заболевания, демографических показателях, рассматривали общеклинические лабораторные и инструментальные данные. Для оценки поражения почек учитывали выраженность протеинурии и гематурии, уровень креатинина сыворотки, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанную по формуле СКД-ЕР1. Учитывали потребность пациентов в заместительной почечной терапии (ЗПТ) на момент госпитализации в нефрологическое отделение и при дальнейшем наблюдении. Производили сбор и оценку информации об объеме проводимой антигипертензивной терапии и применении лечения свежемороженой плазмы (СЗП).

Всем пациентам произведен молекулярно-генетический анализ (поиск мутаций в клинически значимой части генома человека – экзоме) методом высокопроизводительного секвенирования (NGS) лабораторией ООО «Генотек». Генетическая панель включала в себя гены СК: *CFH*, *CFI*, *CFB*, *MCP (CD46)*, *CFHR1*, *CFHR2*, *CFHR3*, *CFHR4*, *CFHR5*, *C3*, ген *ADAMTS13*, а также гены тромбомодулина (*THBD*)

и диацилглицеролкиназы-ε (DGKE), ассоциированные с aGUC. Образцы ДНК выделяли из биоматериала (крови, слюны) с помощью стандартных методик наборами реагентов Qiagen на системах автоматического выделения ДНК QIAcube и Freedom EVO. В качестве референсного генома использовали сборку hg19. Влияние каждого выявленного изменения оценивали с помощью snpEff версии 4.3р. Оценку возможной патогенности мутаций проводили при помощи баз данных dbNSFP, Clinvar, OMIM и HGMD, а также утилит SIFT версии 1.03 и polyphen2 версии 2.2.2. Информацию о частотах мутаций брали из баз данных 1000 Genomes project, ExAC и собственной базы ООО «Генотек». Каждому обнаруженному варианту присваивали 1 из 5 категорий патогенности или доброкачественности согласно рекомендациям Американского колледжа медицинской генетики и геномики (ACMG) по интерпретации вариантов, обнаруженных методом высокопроизводительного секвенирования. В терминологии предложено заменить широко используемые понятия «мутация» и «полиморфизм» на термин «вариант нуклеотидной последовательности», соответствующий 5 категориям: патогенный (pathogenic), вероятно патогенный (likely pathogenic), неопределенного значения (uncertain significance), вероятно доброкачественный (likely benign), доброкачественный (benign) [14]. Поиск цитогенетических нарушений осуществляли с помощью CNVkit версии 0.8.5.

Статистическую обработку данных выполняли с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 22, которая включала методы описательной статистики. Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывали с помощью средних арифметических величин (*M*) и стандартных отклонений (*SD*), границ 95% доверительного интервала, в случае отсутствия нормального распределения – с помощью медианы (*Me*) и межквартильного размаха (*IQR*), категориальные данные – с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Результаты

Базовые клинико-лабораторные и демографические данные отражены в табл. 1.

До включения в исследование всем больным на госпитальном этапе с целью уточнения характера нефропатии выполнена пункционная биопсия почки, по результатам которой во всех случаях выявлена морфологическая картина ТМА. Основным КП нефропатии стало нарушение функции почек, степень которого варьировала от умеренной до диализ-потребной. Более 1/2 пациентов – 15 (54%) из 28 – имели признаки хронической болезни почек (ХБП) поздних стадий (IIIб–V) и находились на пороге диализной терапии. Неотложная инициация ЗПТ в ходе госпитализации потребовалась 9 (32%) больным, а после выписки из стационара диализную терапию начали еще 6 пациентов. Таким образом, в течение 2 мес с момента диагностики заболевания ЗПТ понадобилась 15 (54%) пациентам. Мочевой синдром регистрировали у 25 (89%) больных, из них у 18 (72%) он был представлен изолированной протеинурией. Сочетание протеинурии с микрогематурией выявлено у 7 (25%). Примечательно, что даже в случаях массивной протеинурии формирование нефротического синдрома не наблюдали.

Наличие АГ в анамнезе прослежено у 23 (82%) больных. Длительность АГ составила у 8 (35%) человек 1–3 года, у 8 (35%) – 3–7 лет, у 7 (30%) – более 7 лет. У оставшихся 5 па-

Таблица 1. Основные клинико-лабораторные и демографические показатели пациентов с ТМА и тяжелыми формами АГ

Table 1. The main clinical, laboratory and demographic characteristics of patients with thrombotic microangiopathy (TMA) and severe forms of hypertension (AH)

Параметр	Значение	Min	Max
<i>Пациенты, n=28</i>			
Пол, м/ж	25/3		
Возраст, лет, <i>M±SD</i>	36±8,9	22	60
САД, мм рт. ст., <i>M±SD</i>	211±30	160	280
ДАД, мм рт. ст., <i>M±SD</i>	124±18	100	170
<i>Лабораторные показатели ТМА, M±SD</i>			
Нб, г/л	114±26	71	167
PLT, тыс./мкл	245±61	157	381
ЛДГ, Ед./л	374±132	166	689
Гаптоглобин, п5, г/л	1,8±0,4	1,2	2,2
<i>Почечные показатели</i>			
Креатинин, мкмоль/л, <i>Me (IQR)</i>	608 (243–892)	167	2500
СКФ (CKD-EPI) мл/мин, <i>M±SD</i>	18±13,5	2	47
СПУ, г/сут, <i>Me (IQR)</i>	1,2 (0,4–3,8)	0,1	12,0
<i>Комплемент, M±SD</i>			
C3 (n16)	129±33,5	71	181
C4 (n16)	35±11	23	63

Примечание. САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, СПУ – суточная протеинурия, Нб – гемоглобин, PLT – тромбоциты.

циентов АГ диагностирована впервые в связи с отсутствием анамнестических данных.

У 16 (57%) больных в ходе обследования выявлена анемия при отсутствии лабораторных признаков МАГА и тромбоцитопении. Поскольку у 12 из них СКФ соответствовала ХБП V стадии, у 4 – ХБП IIIб, IV стадии, генез анемии расценен как нефрогенный.

У всех пациентов, включенных в исследование, отмечены те или иные экстраренальные проявления заболевания (табл. 2). Признаки гипертрофического ремоделирования миокарда левого желудочка (ЛЖ) различной степени выраженности по данным эхокардиографии идентифицированы у всех больных. У 5 (18%) пациентов на основании соответствующей симптоматики, подкрепленной снижением фракции выброса ЛЖ по данным эхокардиографии, диагностирована острая сердечная недостаточность. Одному из таких пациентов удалось выполнить перфузионную томосцинтиграфию миокарда, что позволило выявить скинтиграфическую картину диффузного нарушения перфузии миокарда.

Поражение ЦНС в ходе обследования отмечено у 17 (61%) больных, среди них 8 имели клинические признаки хронической ишемии головного мозга, у 4 при магнитно-резонансной томографии обнаружены очаговые сосудистые изменения вещества головного мозга. Тяжелое поражение ЦНС в виде острого нарушения мозгового кровообращения, потребовавшего госпитализации в про-

Таблица 2. Экстраренальные проявления пациентов с ТМА, абс. (%)**Table 2. Extrarenal manifestations in patients with TMA, abs. (%)**

Поражение сердца	
Всего	28 (100)
ГЛЖ	28 (100)
ГЛЖ со снижением ФВ	5 (17,9)
Поражение ЦНС	
Всего	17 (60,7)
ХИГМ	8 (28,6)
ОНМК	5 (17,9)
Очаговые изменения головного мозга	4 (14,3)
Поражение органа зрения	
Всего	28 (100)
ГР 1–2-й степени	15 (53,6)
ГР 3–4-й степени	13 (46,4)

Примечание. ГЛЖ – гипертрофия ЛЖ, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ФВ – фракция выброса, ХИГМ – хроническая ишемия головного мозга.

фильное отделение и длительной реабилитации, развилось у 5 (18%) больных.

Признаки поражения сосудов сетчатки выявлены у всех без исключения пациентов. У 13 больных с ЗАГ наблюдали тяжелые формы ретинопатии, которые были представлены отеком диска зрительного нерва, гипертонической нейроретинопатией с линейными геморрагиями и ватообразными экссудатами на глазном дне, а также частичной атрофией зрительного нерва посттромботического генеза у одного из них. Следует отметить, что тяжесть ретинопатии в ряде случаев могла быть недооценена из-за отсутствия возможности выполнения исчерпывающего офтальмологического обследования в некоторых стационарах.

Лечение в виде полнообъемных плазмообменов получили только 4 пациента, 1 больному выполнена трансфузия СЗП. Невысокая частота применения СЗП объясняется, по-видимому, отсутствием ГП ТМА в виде МАГА и тромбоцитопении. Акцент в терапии делали лишь на снижение и стабилизацию АД. С данной целью 7 (25%) больным назначены антигипертензивные препараты из 4 терапевтических групп и более, 12 (43%) – 3 группы антигипертензивных препаратов, 9 (32%) – 2.

Генетическое исследование СК

Всем 28 пациентам выполнено генетическое исследование (ГИ) СК по методике секвенирования генома нового поколения.

Аномалии АПК, включая редкие варианты генов СК, ассоциированные с аГУС, обнаружены у 7 (25%) человек из 28. Результаты исследования представлены в **табл. 3**.

Согласно современным рекомендациям по клинической интерпретации генетической информации в 5 случаях варианты определены как «вероятно патогенные». Выявленные у 2 других больных при молекулярном кариотипировании хромосомные аномалии в виде гомо- и гетерозиготных делеций генов *CFHR1-CFHR3* в настоящее время определяют как «варианты с неустановленной значимостью». Тем не менее, по данным литературы, делеции

генов *CFHR1-CFHR3* ассоциированы с повышенным риском развития аГУС, обусловленного выработкой антител к фактору Н [15, 16]. Определение антител к фактору Н не вошло в задачи нашего исследования.

Сочетание сразу 2 ГД регуляторного кластера АПК (*CFI* с.772G>A; *CFHR4* с.766G>A) выявлено у пациентки (№1) с ЗАГ. За 2 года до манифестации ЗАГ у женщины регистрировали умеренную АГ (160/100 мм рт. ст.), контроль которой она должным образом не осуществляла. Поводом для обращения за медицинской помощью стало прогрессирующее ухудшение зрения с подъемами АД до 200/120 мм рт. ст. Офтальмологическое обследование выявило тяжелую нейроретинопатию (ватообразные экссудаты в перипапиллярной зоне обоих глаз, интратетинальные геморрагии, микроаневризмы сосудов глазного дна), одновременно обнаружены признаки тяжелого ПП (креатинин – 967 мкмоль/л), что потребовало экстренной госпитализации и начала ЗПТ.

У 1 пациента (№2) с ТАГ, дебютом АГ в детском возрасте и прогрессирующей почечной недостаточностью (ПН) обнаружен редкий вариант гена *C3* с.2203C>T, который описан в литературе у больных с С3-гломерулонефритом и аГУС, в том числе в детской популяции [17, 18].

Аномалия гена мембранного регуляторного белка СК (мембранного кофакторного протеина) *CD46* с.198A>T с частотой встречаемости в популяции <0,1% выявлена у пожилого пациента (№3) с клинической картиной трудноуправляемой ТАГ, почечной ТМА и сопутствующим нарушением углеводного обмена – сахарным диабетом 2-го типа, морфологические признаки которого по данным нефробиопсии были выражены минимально.

У молодого больного (№4) с ЗАГ, осложненной сердечной недостаточностью и тяжелой ретинопатией, при ГИ обнаружен редкий вариант гена *CFH*-связанного белка СК *CFHR5* с.136C>T.

Дефект гена *CFI* с.1217G>A обнаружен у 24-летнего пациента (№5) с ЗАГ и тяжелой почечной ТМА, потребовавшей экстренной ЗПТ с переходом на хронический гемодиализ. Примечательно, что резкое ухудшение состояния и прогрессирование АГ совпали с периодом употребления пациентом белково-аминокислотных смесей и анаболических препаратов с целью наращивания мышечной массы. В такой ситуации биологические добавки, по-видимому, могли сыграть роль дополнительного триггера для активации «спящего» ГД и индукции ЭП.

Клиническая характеристика пациентов с генетическими аномалиями СК представлена в **табл. 4**.

Обсуждение

В настоящее время вопрос сложной причинно-следственной взаимосвязи между ЗАГ и почечной ТМА остается предметом споров и оживленного интереса со стороны научного сообщества. Схожесть клинико-морфологических проявлений аГУС и ТМА при тяжелых формах АГ наводит исследователей на мысль о потенциальной роли дисрегуляции СК в развитии ТМА, ассоциированной не только с ЗАГ, как предполагали ранее, но и с просто ТАГ. Впервые на российской популяции нами проведен анализ распространенности генетических вариантов СК у пациентов с почечной ТМА, атрибутированной к тяжелым формам АГ. ГД в СК, ассоциированные с развитием аГУС, обнаружены у 1/4 больных. Наши данные сопоставимы с результатами предшествующих исследований, в которых частота идентификации генетических аномалий комплемента при ЗАГ составляла 35–60% [7, 19, 20]. Редкие варианты регулятор-

Таблица 3. Генетические аномалии СК у пациентов с тяжелыми формами АГ и ТМА

Table 3. Genetic abnormalities of complement system (CS) in patients with severe forms of AH and TMA

Пациент, №	Ген	cDNA	Замена в белке	Генотип	Хромосома	Частота в популяции, %
1	<i>CFI</i>	c.772G>A	p.Ala258Thr	het	4	0,01
	<i>CFHR4</i>	c.766G>A	p.Gly256Arg	het	1	0,32
2	<i>C3</i>	c.2203C>T	p.Arg735Trp	het	19	0,21
3	<i>CD46</i>	c.198A>T	p.Lys66Asn	het	1	0–0,04
4	<i>CFHR5</i>	c.136C>T	p.Pro46Ser	het	1	0,65–1
5	<i>CFI</i>	c.1217G>A	p.Arg406His	het	4	0–0,09
Молекулярное кариотипирование						
	Тип нарушения	Координаты		Протяженность	Гены	
6	Гомозиготная делеция	chr1:196743721-196801783		58 063	CFHR1, CFHR3	
7	Гетерозиготная делеция	chr1:196743721-196801783		58 063	CFHR1, CFHR3	

Таблица 4. Клиническая характеристика пациентов с генетическими аномалиями СК

Table 4. Clinical characteristics of patients with genetic abnormalities of CS

Пациент, №	Генетика	Пол	Возраст	АД	Нб	PLT	sCR	ЗПТ	Органное поражение
1	<i>CFI</i> c.772G>A <i>CFHR4</i> c.766G>A	ж	31	190/120	83	171	967	+	Почки, глаза
2	<i>C3</i> c.2203C>T	м	22	210/130	150	196	450	+	Почки
3	<i>CD46</i> c.198A>T	м	60	180/110	102	178	577	+	Почки, сердце
4	<i>CFHR5</i> c.136C>T	м	31	190/100	85	157	2159	+	Почки, сердце, глаза, ЦНС
5	<i>CFI</i> c.1217G>A	м	24	200/100	89	223	915	+	Почки, сердце, глаза
6	<i>CFHR1</i> , <i>CFHR3</i>	ж	22	220/130	80	250	1200	+	Почки
7	<i>CFHR1</i> , <i>CFHR3</i>	м	45	250/130	145	256	210	-	Почки, сердце, ЦНС (ОНМК)

Примечание. ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, Нб – гемоглобин, PLT – тромбоциты, sCR – креатинин сыворотки крови.

ного белка АПК *CFI* с частотой в популяции <0,1% обнаружены у 2 пациентов с ЗАГ. В экспериментальных работах указанные варианты ассоциированы со снижением уровня *CFI* в плазме крови больных, что потенциально снижает его способность тормозить активацию АПК [21, 22]. Однонуклеотидная замена (SNV) c.198A>C гена мембранного кофакторного белка *CD46*, определенная согласно критериям патогенности как вероятно патогенная, обнаружена у 1 человека с ТАГ. Редкий вариант гена *C3*, ранее описанный, в том числе у больных с аГУС и ЗАГ, выявлен у 22-летнего пациента с ТАГ и клинической картиной прогрессирующей ПН [20]. У 2 больных обнаружены дефекты генов релейт-факторов *CFH* (*CFHR4*, *CFHR5*). Делеции участка хромосомы 1, включающего гены релейт-факторов комплемента (*CFHR1*, *CFHR3*), обнаружены у 2 человек. Ранее показана связь между делециями приведенных генов и развитием так называемого антительного аГУС, обусловленного выработкой антител к фактору Н [15, 16, 23].

Идентификация генетических дефектов АПК у пациентов с морфологически верифицированной ТМА, расцененной поначалу как вторичная, дает основание для трансформации клинического диагноза в комплемент-опосредованный ГУС (иными словами, в аГУС), несмотря на отсутствие характерных ГП, что в свою очередь открывает перспективу для назначения данным больным комплемент-блокирующей терапии после трансплантации почки (ТП). Приведенная мера представляется особенно

важной, поскольку часть пациентов уже достигла стадии терминальной ПН (ТПН), а выполнять трансплантацию органа без четкого представления о диагнозе в подобной ситуации означает подвергнуть больного опасности возникновения рецидива ТМА в трансплантате. Более того, в пользу значимой роли дисрегуляции АПК в индукции ЭП, без сомнения, свидетельствует эффективность комплемент-блокирующей терапии у нашей пациентки – носительницы вариантов 2 генов СК, один из которых – ген ключевого регуляторного белка СК *CFI*, описанный в литературе у больных с аГУС [24].

Назначение антикомплемментарного препарата экулизумаб после получения результатов ГИ позволило не только впервые стабилизировать уровень АД, но и прекратить лечение гемодиализом в связи с частичным восстановлением функции почек, даже несмотря на отсроченный старт терапии. Схожие данные по распространенности ГД АПК у больных ЗАГ встречаются и в публикациях зарубежных авторов, где частота редких генетических вариантов СК в данной популяции больных достаточно высока и составляет 35–60% [7, 19, 20]. Кроме того, в одном из исследований у части больных показано массивное отложение мембраноатакующего комплекса комплемента (C5b-9) на культуре эндотелиальных клеток, *ex vivo* инкубированных с сывороткой больных ТМА и тяжелыми формами АГ, даже при отсутствии редких ГД СК, что подтверждает вовлеченность комплемента в патогенез разных форм ТМА [19].

Необходимость своевременной верификации патологии СК как причины развития ТМА продемонстрирована в том числе и благодаря оценке почечных исходов в исследованиях, иллюстрирующих рецидивирование ТМА в трансплантатах реципиентов, имевших в качестве причины ТПН ТМА, ассоциированную с ЗАГ, аналогично течению ТМА у реципиентов с аГУС [7]. Соответственно, результаты нашего и зарубежных исследований позволяют предполагать, что диагнозу аГУС не всегда соответствует лишь фенотип острой ТМА, как было принято считать до недавнего времени. В ряде случаев заболевание, по-видимому, может иметь первично хроническое течение с длительно персистирующим повреждением сосудов МРП, приводящим к ишемии органа с развитием гипертонического синдрома, который до поры до времени нередко служит единственным проявлением нефропатии, постепенно приобретая черты настоящей ЗАГ с характерным для нее повреждением органов-мишеней, которое тоже, скорее всего, связано с их микроангиопатическим поражением. В пользу подобного сценария свидетельствует высокая распространенность ЗАГ у пациентов с верифицированным аГУС. В исследовании, выполненном на 55 пациентах с аГУС, установленная в соответствии с международными критериями ЗАГ выявлена у 19 (34%) больных, а АГ 3 и 4-й степени тяжести встречалась у 65% пациентов с аГУС [25].

В нескольких клинических наблюдениях ЗАГ явилась первым клиническим симптомом манифестации аГУС, что, очевидно, позволяет рассматривать ее в качестве проявления почечной ТМА, а не ее причины, что, однако, требует подтверждения в дальнейших исследованиях [26, 27]. Согласно классической гипотезе в основе развития ТМА у пациентов с ЗАГ лежит механическое повреждение эндотелия в результате гемодинамического воздействия на сосудистую стенку сил “shear-stress”, вызванных экстремально высокими значениями АД. Однако остается не ясным, почему при исходно сопоставимых значениях АД в одном случае ТМА развивается, а в другом – нет. При анализе распространенности ТМА среди пациентов с ЗАГ различной этиологии оказалось, что из 199 больных с ЗАГ ТМА развилась у 40 (20%), среди которых 24 (60%) человека были с аГУС, 6 (15%) – с лекарственным генезом ЗАГ, 4 (10%) – с иммуноглобулин-А-ассоциированным гломерулонефритом (IgA-нефропатией), 4 (10%) – с СЗ (склеродермией, АНЦА-васкулитом), 2 (5%) – с первичной АГ. Среди пациентов с эндокринным генезом АГ и стенозом почечных артерий ни у одного развитие ТМА не наблюдали при сопоставимых значениях АД во всей выборке больных [28].

Отсутствие присущих по определению ТМА системных гематологических нарушений у части больных создает дополнительные сложности для своевременной верификации диагноза ТМА. На приведенную характерную особенность пациентов с ЗАГ указывают и зарубежные авторы, отмечающие высокую частоту отсутствия ГП у больных ЗАГ и ТМА. Так, среди 26 пациентов с ЗАГ и тяжелой почечной дисфункцией 19 (73%) диагноз ТМА установлен исключительно по данным нефробиопсии ввиду отсутствия ГП последней [19]. В нашей когорте больных отсутствие тромбоцитопении и/или лабораторных маркеров МАГА при гистологической картине почечной ТМА стало условием для включения в исследование с целью предварительной дифференциации данной формы заболевания от первичных ТМА, при которых тромбоцитопения и МАГА являются облигатными критериями диагностики. Обнаружение ТМА в ткани почек в отсутствие ГП не является исключительной ситуацией и может наблюдаться при сочетании ТМА с первичными гломерулярными заболеваниями почек, АНЦА-васкулитом, при

склеродермии, нефропатии, ассоциированной с антифосфолипидным синдромом, а также при ТМА, ассоциированной с ТП. Данный феномен описывают в зарубежной литературе, используя различные термины: «неполный ГУС», «атромбоцитопеническая ТМА», «ограниченно почечная ТМА» [1, 29, 30]. Нами ранее предложен термин «субклиническая ТМА» при описании серии клинических наблюдений, включая молодого пациента с аГУС, продемонстрировавшего прогрессирующую ПН в исходе острого эпизода ТМА, после которого, несмотря на восстановление гематологических показателей и, поначалу, функции почек, сохранялась трудно контролируемая ТАГ, вероятно, как отражение ишемии вследствие продолжающегося тромбообразования в МРП [31, 32].

Причины, по которым ТМА в ряде случаев не сопровождается развитием МАГА и/или тромбоцитопенией, до конца не изучены. По-видимому, патологический процесс эндотелиальной дисфункции и повреждения эндотелия до определенного момента могут иметь локальный внутрипочечный характер, формируя фенотип хронической ТМА, характерные морфологические проявления которой преобладали при анализе биоптатов у наших больных ЗАГ. Можно предположить, что очаговый характер микротромбообразования, наиболее вероятный в подобных ситуациях, достаточен для того, чтобы привести к нарушениям перфузии почек, но не способен индуцировать ГП ТМА в системной циркуляции. Обоснованность приведенного предположения косвенно подтверждают КП неполной ТМА с ТАГ или ЗАГ при характерных гистологических признаках хронического микрососудистого повреждения. Для генерализации ТМА в таких случаях необходимо, по-видимому, содружественное влияние более мощных триггерных факторов или комплемент-активирующих состояний, с которыми молодые пациенты, достигшие ТПН, могут столкнуться лишь на этапе ТП [33, 34].

Заключение

Проведенное нами исследование продемонстрировало достаточно высокую (25%) частоту выявления вариантов генов АПК у пациентов с ТМА и ТАГ или ЗАГ. Полученные результаты дают основания считать, что ТМА, ассоциированная с ЗАГ, ранее трактуемая как несомненная форма вторичной ТМА, в ряде случаев может рассматриваться как особый фенотип комплемент-опосредованной ТМА, т.е. как аГУС первично хронического течения. Особенностью заболевания в подобных случаях является отсутствие ГП ТМА – тромбоцитопении и МАГА, что затрудняет своевременную диагностику, приводя к быстрому развитию ТПН, преграждая путь к потенциально эффективной комплемент-блокирующей терапии и, в случае необходимости, к последующей успешной ТП. Соответственно, ГИ СК и биопсия почки являются абсолютно необходимыми диагностическими методами.

Раскрытие интересов. Н.Л. Козловская и Е.С. Столяревич в момент сбора материала (2014–2018 гг.) участвовали в образовательных программах компании «Алексон». Остальные авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. N.L. Kozlovskaya and E.S. Stoliarevich participated in the educational programs of “Alexion” at the time of the material collection (2014–2018). Other authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: М.И. Акаева – сбор и обработка материала, написание статьи; Н.Л. Козловская – концепция исследования, написание и окончательная редакция статьи; Л.А. Боброва – сбор и обработка материала; О.А. Воробьева, Е.С. Столяревич – морфологическое исследование ткани почки; П.А. Шаталов – выполнение и интерпретация генетического исследования; Т.В. Смирнова – выполнение офтальмоскопии; А.О. Ананьева – помощь в сборе материала.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the work: M.I. Akaeva – material collection and processing, writing the article; N.L. Kozlovskaya – concept of the study, writing and final editing the article; L.A. Bobrova – material collection and processing; O.A. Vorobyeva, E.S. Stoliarevich – pathological study of renal tissue; P.A. Shatalov – performance and interpretation of genetic tests; T.V. Smirnova – ophthalmoscopy; A.O. Anan'eva – assistance in material collection.

Источник финансирования. Генетическое исследование выполнено при материальной поддержке компании «Алексин» по договору пожертвования №1245-х от 30.12.2016.

Funding source. The genetic study was carried out with financial support from “Alexion” under donation agreement No. 1245 dated 30 December 2016.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертония
 aГУС – атипичный гемолитико-уремический синдром
 АД – артериальное давление
 АНЦА-васкулит – васкулит, ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами
 АПК – альтернативный путь комплемента
 ГД – генетический дефект
 ГИ – генетическое исследование
 ГП – гематологическое проявление
 ГР – гипертоническая ретинопатия
 ЗАГ – злокачественная артериальная гипертония
 ЗПТ – заместительная почечная терапия
 КП – клиническое проявление
 ЛЖ – левый желудочек
 МАГА – микроангиопатическая гемолитическая анемия

МПП – микроциркуляторное русло почек
 ПН – почечная недостаточность
 ПП – повреждение почек
 СЗ – системное заболевание
 СЗП – свежемороженая плазма
 СК – система комплемента
 СКФ – скорость клубочковой фильтрации
 ТАГ – тяжелая артериальная гипертония
 ТМА – тромботическая микроангиопатия
 ТП – трансплантация почки
 ТПН – терминальная почечная недостаточность
 ХБП – хроническая болезнь почек
 ЦНС – центральная нервная система
 ЭП – эндотелиальное повреждение

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Saba ES, Cambron JC, Go R, et al. Clinical Associations, Treatment, and Outcomes of Renal-Limited Thrombotic Microangiopathy. *Blood*. 2018;132(Suppl. 1):4978. DOI:10.1182/blood-2018-99-117723
- Genest DS, Patriquin CJ, Licht C, et al. Renal Thrombotic Microangiopathy: A Review. *Am J Kidney Dis*. 2023;81(5):591-605. DOI:10.1053/j.ajkd.2022.10.014
- De Serres SA, Isenring P. Renal thrombotic microangiopathy revisited: when a lesion is not a clinical finding. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2010;21(3):411-6.
- Tsai HM. Atypical Hemolytic Uremic Syndrome May Present as Severe Hypertension without Hemolysis or Thrombocytopenia. *Austin J Nephrol Hypertens*. 2016;3(1):1055.
- Rifkin BS, Brewster UC. Thrombotic microangiopathy associated with malignant hypertension. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(5):593. DOI:10.4065/81.5.593
- Lamia R, El Ati Z, Ben Fatma L, et al. Malignant hypertension-associated thrombotic microangiopathy following cocaine use. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2016;27(1):153-6. DOI:10.4103/1319-2442.174195
- Timmermans SAMEG, Abdul-Hamid MA, Vanderlocht J, et al. Patients with hypertension-associated thrombotic microangiopathy may present with complement abnormalities. *Kidney Int*. 2017;91(6):1420-5. DOI:10.1016/j.kint.2016.12.009
- Mathew RO, Nayer A, Asif A. The endothelium as the common denominator in malignant hypertension and thrombotic microangiopathy. *J Am Soc Hypertens*. 2016;10(4):352-9. DOI:10.1016/j.jash.2015.12.007
- Besbas N, Karpman D, Landau D, et al. A classification of hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura and related disorders. *Kidney Int*. 2006;70(3):423-31. DOI:10.1038/sj.ki.5001581
- Palma LMP, Sridharan M, Sethi S. Complement in Secondary Thrombotic Microangiopathy. *Kidney Int Rep*. 2021;6(1):11-23. DOI:10.1016/j.ekir.2020.10.009
- Praga M, Rodríguez de Córdoba S. Secondary atypical hemolytic uremic syndromes in the era of complement blockade. *Kidney Int*. 2019;95(6):1298-300. DOI:10.1016/j.kint.2019.01.043
- Keith NM, Wagener HP, Kernohan JW. The syndrome of malignant hypertension. *Arch Intern Med (Chic)*. 1928;41(2):141-88. DOI:10.1001/archinte.1928.00130140003001
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339
- Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405-24. DOI:10.1038/gim.2015.30
- Zipfel PF, Edey M, Heinen S, et al. Deletion of complement factor H-related genes CFHR1 and CFHR3 is associated with

- atypical hemolytic uremic syndrome. *PLoS Genet.* 2007;3(3):e41. DOI:10.1371/journal.pgen.0030041
16. 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.* 2010;115(2):379-87. DOI:10.1182/blood-2009-05-221549
17. Welte T, Arnold F, Kappes J, et al. Treating C3 glomerulopathy with eculizumab. *BMC Nephrol.* 2018;19(1):7. DOI:10.1186/s12882-017-0802-4
18. Maximiano C, Silva A, Duro I, et al. Genetic atypical hemolytic uremic syndrome in children: a 20-year experience from a tertiary center. *J Bras Nefrol.* 2021;43(3):311-7. DOI:10.1590/2175-8239-JBN-2020-0199
19. Timmermans SAMEG, Wérion A, Damoiseaux JGMC, et al. Diagnostic and Risk Factors for Complement Defects in Hypertensive Emergency and Thrombotic Microangiopathy. *Hypertension.* 2020;75(2):422-30. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13714
20. El Karoui K, Boudhabhay I, Petitprez F, et al. Impact of hypertensive emergency and rare complement variants on the presentation and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome. *Haematologica.* 2019;104(12):2501-11. DOI:10.3324/haematol.2019.216903
21. Vyse TJ, Morley BJ, Bartok I, et al. The molecular basis of hereditary complement factor I deficiency. *J Clin Invest.* 1996;97(4):925-33. DOI:10.1172/JCI118515
22. de Jong S, Volokhina EB, de Breuk A, et al. Effect of rare coding variants in the CFI gene on Factor I expression levels. *Hum Mol Genet.* 2020;29(14):2313-24. DOI:10.1093/hmg/ddaa114
23. Diep J, Potter D, Mai J, Hsu D. Atypical haemolytic uremic syndrome with refractory multiorgan involvement and heterozygous CFHR1/CFHR3 gene deletion. *BMC Nephrol.* 2023;24(1):127. DOI:10.1186/s12882-023-03153-x
24. Zhang Y, Goodfellow RX, Ghiringhelli Borsa N, et al. Complement Factor I Variants in Complement-Mediated Renal Diseases. *Front Immunol.* 2022;13:866330. DOI:10.3389/fimmu.2022.866330
25. Cavero T, Arjona E, Soto K, et al. Severe and malignant hypertension are common in primary atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int.* 2019;96(4):995-1004. DOI:10.1016/j.kint.2019.05.014
26. Totina A, Iorember F, El-Dahr SS, Yosypiv IV. Atypical hemolytic-uremic syndrome in a child presenting with malignant hypertension. *Clin Pediatr (Phila).* 2013;52(2):183-6. DOI:10.1177/0009922811412942
27. Omiya C, Koga K, Nishioka K, et al. A case of malignant hypertension as a presentation of atypical hemolytic uremic syndrome. *Clin Nephrol Case Stud.* 2023;11:72-8. DOI:10.5414/CNCS110901
28. Cavero T, Auñón P, Caravaca-Fontán F, et al. Thrombotic microangiopathy in patients with malignant hypertension. *Nephrol Dial Transplant.* 2023;38(5):1217-26. DOI:10.1093/ndt/gfac248
29. De Serres SA, Isenring P. Athrombocytopenic thrombotic microangiopathy, a condition that could be overlooked based on current diagnostic criteria. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(3):1048-50. DOI:10.1093/ndt/gfn687
30. Kwak SH, Shah CV. A brief review of renal-limited thrombotic microangiopathy associated with immune checkpoint inhibitors. *J Onco-Nephrol.* 2023;7(2):105-10. DOI:10.1177/23993693221147769
31. Козловская Н.Л., Демьянова К.А., Кузнецов Д.В., и др. «Субклиническая» тромботическая микроангиопатия при атипичном гемолитико-уремическом синдроме: единичный случай или закономерность? *Нефрология и диализ.* 2014;16(2):280-7 [Kozlovskaya NL, Demyanova KA, Kuznetsov DV, et al. Atypical haemolytic uremic syndrome with "subclinical" thrombotic microangiopathy: a single case or regularity? *Nephrology and Dialysis=Nefrologiia i dializ.* 2014;16(2):280-7 (in Russian)].
32. Козловская Н.Л., Акаева М.И., Столяревич Е.С., и др. Тромботическая микроангиопатия, ассоциированная со злокачественной артериальной гипертензией. *Клиническая нефрология.* 2017;1:49-56 [Kozlovskaya NL, Akaeva MI, Stolyarevich ES, et al. Thrombotic microangiopathy associated with malignant hypertension. *Klinicheskaya nefrologiya.* 2017;1:49-56 (in Russian)].
33. Saleem M, Shaikh S, Hu Z, et al. Post-Transplant Thrombotic Microangiopathy due to a Pathogenic Mutation in Complement Factor I in a Patient With Membranous Nephropathy: Case Report and Review of Literature. *Front Immunol.* 2022;13:909503. DOI:10.3389/fimmu.2022.909503
34. Von Tokarski F, Fillon A, Maisons V, et al. Thrombotic microangiopathies after kidney transplantation in modern era: nosology based on chronology. *BMC Nephrol.* 2023;24(1):278. DOI:10.1186/s12882-023-03326-8

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.03.2024



OMNIDOCTOR.RU