

Генетические особенности взрослых пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом в России

К.А. Демьянова¹, Н.Л. Козловская¹, Л.А. Боброва², Ю.В. Коротчаева¹, М.И. Акаева¹, П.А. Шаталов³, Д.О. Коростин⁴, В.В. Ильинский⁴, Д.И. Борисевич⁴, А.Ю. Красненко⁴

¹ Кафедра внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии МПФ, ФГАОУ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова МЗ РФ, Россия, Москва, ул. Россолимо 11, стр. 4

² НИО "Здоровье-сберегающих технологий", ФГАОУ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова МЗ РФ, Россия, Москва, ул. Россолимо 11, стр. 4

³ Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева, ФГБУ "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" МЗ РФ, Россия, Москва, ул.Талдомская, д. 2

⁴ Отдел биоинформатической обработки данных, ООО "Генотек", Россия, Москва, Наставнический переулок, дом 17, строение 1, подъезд 14

The genetic characteristics of adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome in Russia.

K.A. Demyanova¹, N.L. Kozlovskaya¹, L.A. Bobrova², Y.V. Korotchaeva¹, M.I. Akaeva¹, P.A. Shatalov³, D.O. Korostin⁴, V.V. Ilinsky⁴, D.I. Borisevich⁴, A.U. Krasnenko⁴

¹ Department of Internal, Occupational Diseases and Pulmonology of the FSAEI I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation, Moscow, Rossolimo st., 11, building 4

² Research department of "health-saving technologies" of the FSAEI I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russia, Moscow, Rossolimo st., 11, building 4

³ Yu.E. Veltishchev Scientific Research Clinical Institute, FSBEI, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Russia, Moscow, Taldomsкая st., 2

⁴ Bioinformatics Data Processing Department, Genotek Ltd., Russia, Moscow, Nastavnicheskyy pereulok, house 17, building 1, entrance 14

Ключевые слова: атипичный гемолитико-уремический синдром, тромботическая микроангиопатия, генетические варианты системы комплемента

Резюме

Атипичный гемолитико-уремический синдром это редкое жизнеугрожающее заболевание из группы тромботических микроангиопатий, обусловленное патологией системы комплемента, которая в большинстве случаев связана с генетическими нарушениями в кластере генов комплемента. В настоящее время описано большое количество различных вариантов генов системы комплемента, ассоциированных с развитием аГУС, в разных странах. В нашей стране опубликованы данные по генетическим особенностям педиатрических пациентов с аГУС и акушерского аГУС. Генетические изменения системы комплемента у взрослых пациентов с аГУС в России представлены впервые.

Цель. Изучить генетический профиль системы комплемента у взрослых пациентов с аГУС.

Адрес для переписки: Демьянова Ксения Андреевна
e-mail: ksedem@gmail.com

Corresponding author: Ksenya A. Demyanova
e-mail: ksedem@gmail.com

Материалы и методы. В исследование включено 20 пациентов с аГУС: 9 мужчин (45%) и 11 женщин (55%). Всем пациентам проведен молекулярно-генетический анализ (поиск мутаций в клинически значимой части генома человека – экзоме) методом секвенирования лабораторией ООО "Генотек". Проанализированы гены CFH, CFHR1-5, CFB, CFI, DGKE, THBD, MCP, C3, C5, ADAMTS13.

Результаты. Генетические варианты системы комплемента, ассоциированные с развитием аГУС, выявлены у 5 пациентов (25%). У двух пациентов выявлено по 1 генетическому варианту, ассоциированному с развитием аГУС, у 2-х – по 2 и у одного пациента – 3 замены. У 3-х пациентов обнаружены разные генетические варианты гена C3. У двух пациенток обнаружены одинаковые изменения в гене CFHR5. У 3-х пациентов выявлены редкие изменения гена ADAMTS-13 клинически-ассоциированные с развитием тромботической тромбоцитопенической пурпуры. У всех 20 пациентов выявлены генетические варианты генов системы комплемента с неопределенным клиническим значением, в том числе и редкие варианты гена C3 у 9 пациентов (45%).

Abstract

Atypical hemolytic-uremic syndrome is a rare life-threatening disease from the group of thrombotic microangiopathies, caused by the hyperactivation of the complement system. In the most cases it is associated with genetic disorders in the cluster of complement genes. Currently, a large number of different variants of the complement system genes associated with the development of aHUS are described in different countries. In our country, data on the genetic features of pediatric aHUS patients and obstetric aHUS have been published. Genetic changes in the complement system in adult aHUS patients in Russia were not so far presented.

Aim: studying the genetic profile of the complement system in adult patients with aHUS.

Materials and methods. The study included 20 patients with aHUS: 9 men (45%) and 11 women (55%). All patients underwent molecular-genetic analysis (search for mutations in the clinically significant part of the human genome – exome) by sequencing (Genotek laboratory). Genes CFH, CFHR1-5, CFB, CFI, DGKE, THBD, MCP, C3, C5, ADAMTS13 were analyzed.

Results. Genetic variants (mutations) of the complement system associated with aHUS development were detected in 5 patients (25%). Two patients had one mutation, 2 patients – 2 and one patient – 3 mutations. In 3 patients, different genetic variants of the C3 gene were found. Two patients showed the same changes in the CFHR5 gene. In 3 patients, rare changes in the ADAMTS-13 gene, clinically associated with the development of thrombotic thrombocytopenic purpura were found. In all 20 patients, genetic variants of the complement genes with unknown clinical significance were identified, including rare variants of the C3 gene in 9 patients (45%).

Key words: atypical hemolytic-uremic syndrome, thrombotic microangiopathy, genetic variants of the complement system

Введение

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) – ультраредкое (орфанное) заболевание из группы тромботических микроангиопатий (ТМА), клинически представленное микроангиопатической гемолитической анемией (МАГА), тромбоцитопенией и острым повреждением почек (ОПП) с неблагоприятным прогнозом (практически в половине случаев больные умирают в момент острого эпизода или демонстрируют быстрое развитие терминальной почечной недостаточности (ТПН) [2]. В основе аГУС лежит генетически обусловленный дефект регуляции альтернативного пути комплемента (АПК), однако в настоящее время мутации выявляют только у половины пациентов (у 30% – со спорадической формой заболевания, у 70% – с семейной). Полагают, что у остальных больных возможной причиной болезни являются генетические варианты, не доступные расшифровке на современном этапе развития науки [13]. Установлено, что генетические аномалии белков, регулирующих АПК, следует рассматривать как фактор, предрасполагающий к развитию болезни.

Для реализации генетической предрасположенности необходимо воздействие триггеров – факторов внешней среды или самого организма, рассматриваемых как дополнительные комплемент-активирующие состояния, к которым относят беременность, инфекции, применение некоторых лекарственных препаратов и др. Кроме того, недавно было установлено, что генетические изменения в свертывающей системе крови, а именно варианты генов тромбомодулина (THBD) и плазминогена с нарушением их функции, ассоциированы с развитием аГУС [9]. В исследованиях последних лет было установлено, что у детей младше 2-х лет развитие аГУС может быть связано с мутациями гена диацилглицеролкиназы-ε (DGKE-diacylglycerol kinase ε). В нашей стране к настоящему времени опубликованы данные по генетическим особенностям аГУС в педиатрической и акушерской практике [1, 3], тогда как исследования генетического профиля системы комплемента у взрослых больных аГУС отсутствовали.

Целью нашего исследования явилось изучение генетических особенностей системы комплемента у взрослых пациентов с аГУС.

Материалы и методы

В исследование включено 20 пациентов с аГУС: 9 мужчин (45%) и 11 женщин (55%) в возрасте от 18 до 51 года, средний возраст пациентов составил 28,8±9,8 лет.

Диагноз аГУС был установлен на основании сочетания МАГА, тромбоцитопении и ОПП при исключении других форм ТМА, в том числе тромбоцитарной тромбоцитопенической пурпуры и катастрофического антифосфолипидного синдрома [12].

Всем пациентам проведен молекулярно-генетический анализ (поиск мутаций в клинически значимой части генома человека – экзоме) методом высокопроизводительного секвенирования (NGS) лабораторией ООО "Генотек". Панель исследованных генов, ассоциированных с развитием аГУС, включала в себя 13 генов: гены регуляторных белков АПК (CFH, CFI, CFB, MCP), гены т.н. "релейт-факторов", связанных с CFH (CFHR1, CFHR2, CFHR3, CFHR4, CFHR5), ген C3, ADAMTS13, а также гены тромбомодулина (THBD) и диацилглицеролкиназы-ε (DGKE). Влияние каждого выявленного изменения оценивали с помощью snpEff версии 4.3p [6], оценка возможной патогенности мутаций проводилась при помощи баз данных dbNSFP, Clinvar, OMIM и HGMD, а также с использованием утилит SIFT версии 1.03 [10] и polyphen2 версии 2.2.2 [4]. Информация о частотах мутаций бралась из баз данных 1000 Genomes project, ExAC и собственной базы компании "Генотек", представляющей российскую популяцию (1500 пациентов). Поиск цитогенетических нарушений осуществляли с помощью CNVkit версии 0.8.5 [15].

В настоящее время для обозначения генетических изменений, полученных с помощью секвенирования, используются стандарты ACMG (American College of Medical Genetics), согласно которым все генетические изменения (ранее мутации и полиморфизмы) рекомендуется обозначать термином "генетические варианты" и разделять их на 5 категорий: патогенные (т.е. нарушающие функцию кодируемого белка), вероятно патогенные, с неизвестным значением,

вероятно непатогенные, непатогенные [14]. Однако в данной работе для интерпретации данных генетического исследования мы использовали рекомендации Общества по изучению человеческого генома (Human Genome Variation Society) от 2016, так как, с нашей точки зрения, данная классификация лучше отражает возможное значение генетических изменений в патогенезе не моногенных болезней, а заболеваний с генетической предрасположенностью, к которым относится аГУС [7]:

1. **Не** рекомендуется использовать термины "мутация" и "полиморфизмы". Рекомендуется использовать термин "**генетические варианты**" или изменения, а также варианты последовательности.
2. **Не** рекомендуется использовать термин патогенный, предлагается использовать термин "нарушающий функцию" ("affecting function")
3. Для обозначения генетических изменений рекомендуется использовать следующие обозначения:
 - "affects function" – нарушает функцию (влияет на функцию)
 - "probably affects function" – возможно, нарушает функцию
 - "unknown" – влияние на функцию неизвестно
 - "probably does not affect function" – возможно, не нарушает функцию
 - "does not affect function" – не нарушает функцию

Все генетические варианты, для которых не определен функциональный эффект, могут обозначаться термином "**variants of unknown significance (VUS) – варианты с неизвестным клиническим значением.**"

Статистическая обработка выполнялась с помощью пакета прикладных программ SPSS Statistics Version 20, IBM, США. Анализ соответствия вида распределения признака закону нормального распределения проведен с помощью теста Колмогорова-Смирнова и критерия Шапиро-Уилка. В зависимости от соответствия данных нормальному распределению при описании количественных данных использованы следующие расчетные показатели: Me [25;75],

Таблица 1 | Table 1

Клиническая характеристика пациентов

Clinical characteristics of patients

Показатели	N	Минимум	Максимум	Перцентили		
				25%	50% (Медиана)	75%
гемоглобин в острый период, г/л	20	44	107	50	65	80
гемоглобин при выписке, г/л	20	83	160	100,25	110	127
тромбоциты в острый период, тыс в 1 мкл.	20	24	180	35,5	72,5	119,75
креатинин, мкмоль/л	20	180	2100	475,5	833	1001,5
ЛДГ, ед/л	20	380	12424	605	711	1084
ADAMTS 13, %	13	36	123	58,25	81	98
количество пораженных органов	20	1	7	1	2	3,75

где Me – медиана, через точку с запятой значения 25 и 75 перцентилей (при распределении данных, отличающихся от нормального); минимальные и максимальные значения.

Клиническая характеристика пациентов

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Все 20 пациентов имели признаки МАГА, тромбоцитопению и поражение почек, преимущественно представленное ОПП. 10 (50%) больных достигли ТПН в исходе первого острого эпизода аГУС, 3 (15%) пациента – при последующем наблюдении в результате медленного прогрессирования почечной недостаточности. В 7 (35%) случаях отмечено улучшение функции почек: у 3-х больных – до полной нормализации значений скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (у двоих пациентов после назначения экулизумаба), у 4-х больных наблюдалось частичное восстановление (СКФ соответствует ХБП 2-3а стадии) – двое пациентов (№3 и №5, табл. 2) до настоящего времени получают лечение экулизумабом.

Генетический анализ

Генетические варианты (мутации) исследованных генов комплемента с нарушением функции, ассоциированные с аГУС, выявлены у 5 (25%) из 20 обследованных пациентов с аГУС (табл. 2). Ни у одного из них не выявлено гомозиготных мутаций. У двух пациентов выявлено по 1 генетическому варианту, ассоциированному с развитием аГУС, у 2-х – по 2 и у одного пациента – 3 варианта.

У 3-х пациентов обнаружены разные генетические варианты гена C3. У двух пациенток обнаружены одинаковые изменения в гене CFHR5.

Следует отметить, что у всех обследованных пациентов, в том числе и тех, у кого были идентифицированы мутации, ассоциированные с аГУС, выявлены генетические варианты генов системы комплемента с неопределенным клиническим значением – **variants of unknown significance (VUS)**. VUS встречались как в гомо-, так и в гетерозиготном вариантах. Для 5 пациентов-носителей генетических вариантов с нарушением функции VUS указаны в таблице 2. Было отмечено, что у некоторых из остальных 15 пациентов с выявленными VUS повторялись как отдельные VUS, так и их комбинации. Так, у пациентов №№ 3 и 5 обнаружены два одинаковых генетических варианта с неопределенным клиническим значением в гене CFH. Среди всех обследованных пациентов наиболее часто встречаемым оказался VUS в гене ADAMTS 13 с.1342 C>G, который был выявлен у 60% больных. Среди пациентов аГУС также очень часто выявлялись различные генетические варианты в гене CFH (табл. 3).

В единичных случаях были обнаружены VUS в следующих позициях: ADAMTS-13 с.19 C>T, ADAMTS-13 с.2699 C>T, THBD с.1418 C>T, THBD с.1502 C>T, C5 с.1060 C>A. Большинство пациентов имели по три VUS в разных генах системы комплемента ($n=8$, 40%). У 5-и (25%) больных обнаружено по два VUS, а у 4-х (20%) – по пять. По 1 (5%) больному имели каждый один, четыре и даже 6 генетических вариантов с неопределенным клиническим значением в генах кластера комплемента. При объединении всех

Таблица 2 | Table 2

Характеристика больных аГУС с генетическими вариантами, нарушающими функцию

Characteristics of aHUS patients with genetic variants affecting function

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

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

Таблица 3 | Table 3

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

Frequency of genetic variants with unknown clinical significance (VUS) in aHUS patients

Наиболее часто встречающиеся VUS	Частота встречаемости VUS в когорте больных n (%)	Частота встречаемости VUS в популяции общая / российская (%)
ADAMTS-13 c.1342 C>G	12 (60): 4-GG, 8-CG	45,18 / 29,34
CFH c.1419 G>A	9 (45): 3-AA,6-GA	44,29 / 40,77
CFH c.2016 A>G	7 (35): 3-GG, 4-AG	19,46 / 16,32
CFH c.2808 G>T	7 (35): 3-TT, 4-GT	19,54 / 16,53
CFH c.184 G>A	5 (25): GA	32,08 / 27,48
C3 c.304 C>G	5 (25): CG	15,18 / 19,77
C3 c.941 C>T	4 (20): CT	14,30 / 17,77
ADAMTS-13 c.1852 C>G	2 (10): CG	9,01 / 1,55
CFH c.1204 C>T	2 (10): CT	61,17 / 50,12

Таблица 4 | Table 4

Распределение всех идентифицированных VUS у пациентов с аГУС

Distribution of all identified VUS in aHUS patients

Фактор комплемента	VUS, выявленные у больных	Частота встречаемости VUS в когорте больных n (%)	Общее число VUS у всех пациентов
CFH	CFHc.1419 G>A	9 (45): 3-AA, 6-GA	30
	CFHc.2016 A>G	7 (35): 3-GG, 4-AG	
	CFHc.2808 G>T	7 (35): 3-TT, 4-GT	
	CFH c.184 G>A	5 (25): GA	
	CFHc.1204 C>T	2 (10): CT	
C3	C3c.304 C>G	5 (25): CG	9
	C3c.941 C>T	4 (20): CT	
C5	C5 c.1060 C>A	1 (5): CA	1
ADAMTS-13	ADAMTS-13 c.1342 C>G	12 (60): 4-GG, 8-CG	16
	ADAMTS-13 c.1852 C>G	2 (10): CG	
	ADAMTS-13 c.19 C>T	1 (5): CT	
	ADAMTS-13c.2699 C>T	1 (5): CT	
THBD	THBD c.1502 C>T	1 (5): CT	3
	THBDc.1418 C>T	2 (10): CT	

VUS по группам в зависимости от кодируемого фактора оказалось, что больше всего VUS обнаружено в генах CFH, ADAMTS13 и C3. Напротив, VUS генов THBD и C5 встречались редко (табл. 4).

Обсуждение результатов

Генетическое исследование системы комплемента выполнено 20-и пациентам с аГУС. В 5-и случаях (25%) выявлены генетические варианты, нарушающие функцию (мутации), ассоциированные с развитием аГУС, что согласуется с данными других исследователей о частоте обнаружения генетических нарушений при спорадических формах аГУС [11]. У наших пациентов выявлены генетические

варианты генов, влияющие на функцию: CFHR5 в 2-х случаях, CFH у одного пациента, C3 – в 2-х случаях и у одного пациента 2 варианта гена MCP по типу делеции. Учитывая небольшое количество обследованных пациентов, установить генетически-фенотипические корреляции и провести статистический анализ не представляется возможным. Однако обращает на себя внимание большое количество генетических вариантов с неопределенным клиническим значением (VUS) у всех обследованных пациентов, причем только в 1 случае был выявлен единственный VUS, а у большинства обследованных (65%) было обнаружено 2-3 варианта и у 5% больных – носительство 4 и даже 6 VUS. В популяции частота встречаемости данных вариантов в основном

превышает 20%. Однако для некоторых VUS, согласно международным генетическим базам данных, последняя составляет менее 20%. Так, 2 генетических варианта в гене C3 (с.941 C>T, с.304 C>G) встречаются в популяции с частотой 15% (табл.3). В нашей когорте аГУС сочетанное носительство этих двух VUS выявлено у 4-х больных (20%). То же сочетание вариантов гена C3 (с.941C>T, с.304C>G) было ранее описано китайскими авторами, исследовавшими генетический профиль системы комплемента у 23 пациентов с аГУС и отнесшими эти изменения к группе полиморфизмов высокого риска [16]. Данные литературы по остальным генетическим вариантам с неопределенным клиническим значением, обнаруженным в нашем исследовании, отсутствуют. Однако, учитывая редкую встречаемость в российской популяции (16%, табл. 3) вариантов гена CFH с.2808 G>T и с.2016 A>G и их высокую частоту (более чем в 2 раза превышающую популяционную) в нашей когорте больных аГУС (35%), мы предполагаем, что данные VUS также можно отнести к вариантам высокого риска. Кроме того, наличие не одного, а нескольких "незначительных" генетических аномалий системы комплемента под воздействием триггерных факторов (инфекция, беременность, диарея), активирующих комплемент, по-видимому, способны обеспечить гиперактивацию АПК и развитие острой ТМА. В пользу этого предположения свидетельствуют данные других научных групп по изучению генетических аномалий у пациентов с аГУС, в которых частота встречаемости нарушающих функцию вариантов (мутаций) не превышает 30-50%, что заставляет искать другие патогенетические основы нарушения работы системы комплемента. На возможную роль полиморфизмов (VUS) указывалось в исследовании J. Carrioli и соавт., которые провели анализ гена CFH у 101 больного аГУС. В 17 случаях были выявлены варианты гена CFH, нарушающие функцию. У остальных пациентов было обнаружено 8 различных часто встречающихся вариантов гена CFH (полиморфизмов), 3 из которых (257T, 2089G и 2881T), оказались ассоциированы с аГУС. При этом риск развития заболевания увеличивался при носительстве 2-х и более полиморфных вариантов [5]. Позднее в исследовании испанских авторов выявлено возможное влияние множественных однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) в генах CFH и MCP, а также VUS в генах CFH, MCP и CFHR1 с частотой встречаемости в популяции > 10%, при носительстве которых риск развития аГУС увеличивался в 2-4 раза по сравнению с группой контроля [8].

Таким образом, предположение о том, что у пациентов-носителей генетических вариантов с неопределенным клиническим значением нарушение работы системы комплемента может быть обусловлено синергичным влиянием нескольких генетических изменений в ответ на воздействие комплемент-активирующих состояний (инфекция, травма, лекарственные

препараты, беременность и роды), представляется оправданным. Нельзя исключить, что избыточная активация АПК в этих случаях происходит под воздействием наиболее мощных триггеров, какими, в частности, являются беременность и ее осложнения, особенно следующие одно за другим в короткий срок (к примеру, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты – кровотечение – оперативное родоразрешение). Это предположение подкрепляют собственные данные (не представлены) о выявляемости некоторых VUS или их сочетаний среди 9 пациенток с акушерским аГУС. Так, уже упомянутое сочетанное носительство генетических вариантов гена C3 (с.941 C>T, с.304 C>G) идентифицировано у 4 (44,4% против 20% в общей когорте больных аГУС), а VUS гена CFH с.2016 A>G – у 5 пациенток (55,5% против 35% соответственно).

Неожиданной находкой стало частое выявление вариантов гена ADAMTS-13 у наших больных аГУС. Нам не удалось найти в литературе описания генетических изменений ADAMTS-13 у пациентов с аГУС. Однако в последнее время появляются данные о возможном участии в патогенезе аГУС не только патологии в системе комплемента, но и гемостаза. Так, в настоящее время выявлены генетические варианты тромбомодулина (THBD), ассоциированные с развитием аГУС. В нашем исследовании мы также обнаружили VUS в гене THBD (с.1418 C>T) у двух больных. Очевидно, что генетические дефекты других факторов (например ADAMTS 13), играющих важную роль в процессах микроциркуляторного тромбообразования, также могут оказывать влияние на развитие и прогрессирование ТМА.

Заключение

Представленные данные являются результатами первого в России генетического исследования системы комплемента у взрослых пациентов с атипичным ГУС. Высокая частота обнаружения некоторых генетических вариантов генов, регулирующих работу АПК, с неясным клиническим значением дает основания рассматривать последние как важный фактор развития ТМА даже в отсутствие мутаций, ассоциированных с аГУС, при взаимодействии с мощными комплемент-активирующими состояниями, что подтверждает справедливость концепции "двойного удара" в патогенезе этого заболевания. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости внедрения генетического исследования комплемента в клиническую практику.

Конфликт интересов

Профессор Козловская Н.Л. и доцент Коротчаева Ю.В. принимают участие в образовательных мероприятиях для врачей в качестве лекторов при поддержке компании "Алексион". Остальные авторы конфликта интересов не имеют.

Conflict of interest

Kozlovskaya N.L. and Korotchayeva Y.V. participate in educational events supported by Alexion Pharmaceuticals. The rest of the authors declare no conflict of interest.

Список литературы

1. Коротчаева Ю.В., Козловская Н.Л., Демьянова К.А. и др. Генетические аспекты акушерского гемолитико-уремического синдрома. Клиническая нефрология. 2017; (1): 12-17.
Korotchaeva YU.V., Kozlovskaya N.L., Dem'yanova K.A. i dr. Geneticheskie aspekty akusherskogo gemolitiko-uremicheskogo sindroma. Klinicheskaya nefrologiya. 2017; (1): 12-17.
2. Лора Ш., Фрему-Бачи В. Атипичный гемолитико-уремический синдром. Нефрология. 2012; т. 16, №2: 16-48.
Lora SH., Fremyu-Bachi V. Atipichnyj gemolitiko-uremicheskij sindrom. Nefrologiya.- 2012; t. 16, №2: 16-48.
3. Цыгин А.Н., Мазо А.М., Ананьин П.В. и др. Клиническая и генетическая характеристика российских детей с атипичным гемолитико-уремическим синдромом. Педиатрия. 2017; № 2 (96): 65-73.
Cygin A.N., Mazo A.M., Anan'in P.V. i dr. Klinicheskaya i geneticheskaya harakteristika rossijskih detej s atipichnym gemolitiko-uremicheskim sindromom. Pediatriya. 2017; № 2 (96): 65-73.
4. Adzhubei I.A., Schmidt S, Peishkin L et al. A method and server for predicting damaging missense mutations. Nature methods. 2010; № 4 (7): 248-249.
5. Caprioli J., Castelletti F, Bucchioni S. et al. Complement factor H mutations and gene polymorphisms in haemolytic uraemic syndrome: the C-257T, the A2089G and the G2881T polymorphisms are strongly associated with the disease. Human Molecular Genetics. 2003; № 24 (12): 3385-3395.
6. Cingolani D, Platts P, Wang A. et al. A program for annotating and predicting the effects of single nucleotide polymorphisms, SnpEff: SNPs in the genome of *Drosophila melanogaster* strain w1118; iso-2; iso-3. Fly. 2012; № 2 (6): 80-92.
7. Dunnen J.T. den, Dalgleish R., Maglott D.R et al. HGVS Recommendations for the Description of Sequence Variants: 2016 Update. Human Mutation. 2016. № 6 (37): 564-569.
8. Esparza-Gordillo J, Goicoechea de Jorge E., Buil A. et al. Predisposition to atypical hemolytic uremic syndrome involves the concurrence of different susceptibility alleles in the regulators of complement activation gene cluster in 1q32. Human Molecular Genetics. 2005; № 5 (14): 703-712.
9. Mieke D, Noris M, Astrid D.V. et al. Thrombomodulin Mutations in Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome. New England Journal of Medicine. 2009; № 4 (361): 345-357.
10. Ng P.C., Henikoff S. SIFT: Predicting amino acid changes that affect protein function. Nucleic acids research. 2003; № 13 (31): 3812-3814.
11. Noris M, Caprioli J, Bresin E. et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2010; № 10 (5): 1844-1859.
12. Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med.* 2009; (361): 1676-1687.
13. Rodriguez de Cordoba S., Hidalgo M., Pinto S. et al. Genetics of atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS). *Semin Thromb Hemost.* 2014; (40): 422-30.
14. Sue R., Nazneen A., 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; № 5 (17): 405-23.
15. Talevich B., Shain E., Botton A.H. et al. CNVkit: genome-wide copy number detection and visualization from targeted DNA sequencing. *PLoS computational biology.* 2016; № 4 (12): e1004873.
16. Zhang T. Lu J., Liang Sh. et al. Comprehensive analysis of complement genes in patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *American Journal of Nephrology.* 2016; № 3 (43): 160-169.

Дата получения статьи: 01.02.2018

Дата принятия к печати: 06.03.2018

Submitted: 01.02.2018

Accepted: 06.03.2018