

Клинические особенности и исходы атипичного гемолитико-уре米ческого синдрома в зависимости от генетического профиля системы комплемента

Е.С. Иванова¹, Н.А. Томилина^{1,2}, Е.С. Столяревич^{1,2}, О.Н. Котенко¹, Н.Ф. Фролова^{1,2}, В.Е. Виноградов¹, В.А. Бердинский¹, Л.Ю. Артюхина^{1,2}

¹ ГБУЗ «Московский клинический научно-исследовательский центр больница 52 Департамента здравоохранения г. Москвы», 123182, Москва, Пехотная ул., д. 3, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127473, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4, Российской Федерации

Для цитирования: Иванова Е.С., Томилина Н.А., Столяревич Е.С. и соавт. Клинические особенности и исходы атипичного гемолитико-уре米ческого синдрома в зависимости от генетического профиля системы комплемента. Нефрология и диализ. 2025. 27(4):392-404. doi: 10.28996/2618-9801-2025-4-392-404

Clinical evidence and outcomes of atypical hemolytic uremic syndrome in terms of genetic complement abnormalities

E.S. Ivanova¹, N.A. Tomilina^{1,2}, E.S. Stolyarevich^{1,2}, O.N. Kotenko¹, N.F. Frolova^{1,2}, V.E. Vinogradov¹, V.A. Berdinsky¹, L.Yu. Artyukhina^{1,2}

¹ Moscow City Clinical Hospital No 52, Moscow Health Department, 3/2 Pekhotnaya Str., Moscow, 123182, Russian Federation

² The Russian University of Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 4 Dolgorukovskaya Str., Moscow, 127473, Russian Federation

For citation: Ivanova E.S., Tomilina N.A., Stolyarevich E.S. et al. Clinical evidence and outcomes of atypical hemolytic uremic syndrome in terms of genetic complement abnormalities. Nephrology and Dialysis. 2025. 27(4):392-404. doi: 10.28996/2618-9801-2025-4-392-404

Резюме

Целью нашего ретроспективного исследования явился сравнительный анализ клинического течения и исходов аГУС при различных генетических мутациях или при их отсутствии по материалам собственных наблюдений и в аспекте данных литературы.

Материалы и методы. В исследование было включено 55 пациентов с установленным диагнозом аГУС, наблюдавшихся в МГНПЦ нефрологии и патологии трансплантированной почки МКНИЦ больница №52 в период с января 2014 г. по август 2024 г. Средний возраст пациентов составил $36,4 \pm 8,9$ лет, соотношение мужчин и женщин 56%/44%.

Результаты. Частота генетических мутаций у пациентов с аГУС составила 61%. Чаще всего выявлялись делеции *CFHR3/CFHR1* (29%), мутации *C3* (20%) и *CFH* (15%). Пациенты с генетическими мутациями и без них не различались по полу, возрасту, наличию полной триады ТМА,

Адрес для переписки: Иванова Екатерина Сергеевна
e-mail: katerineiv@mail.ru

Corresponding author: Ekaterina S. Ivanova
e-mail: katerineiv@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-7407-5695>

злокачественной артериальной гипертензии (ЗАГ) и экстравенальным проявлениям заболевания ($p>0,05$). Поражение сердца несколько чаще наблюдалось у пациентов с *CFH* (24%), а поражение кишечника – у пациентов с *CFHR3/CFHR1* (56%), но различия не достигали статистической значимости ($p>0,05$). Пятилетняя почечная выживаемость достоверно не различалась по наличию или отсутствию генетических мутаций (50% vs. 65% соответственно, $p=0,413$), как и ЗАГ (38% vs. 64%, $p=0,08$), а также экстравенальных проявлений (43% vs. 64%, $p=0,17$). Все пациенты с мутациями *CFH* в течение 5 лет утратили функцию почек, несмотря на лечение экулизумабом. Достоверное улучшение почечной выживаемости наблюдалось лишь у пациентов, начавших лечение в течение первого месяца от начала заболевания, в сравнении с пациентами с началом лечения экулизумабом спустя месяц и более (89% vs. 11%, соответственно, $p=0,0001$). Смертность пациентов с аГУС в течение 5 лет наблюдения составила 7%, и на ее уровень не влияли наличие или отсутствие генетических мутаций (0% vs. 16%, $p=0,295$), ЗАГ (33% и 6%, $p>0,5$) и экстравенальных проявлений (14% vs. 0%, $p=0,451$).

Выводы. Демографические и клинические параметры при генетических мутациях аГУС или при их отсутствии достоверно не различались. Достоверное снижение почечной выживаемости обнаружено у пациентов с мутациями *CFH* в сравнении с пациентами с делециями *CFHR3/CFHR1* и без генетических мутаций. Пятилетняя почечная выживаемость и смертность пациентов не различается в зависимости от других генетических мутаций, ЗАГ и экстравенальных проявлений. Начало лечения экулизумабом в течение первого месяца от дебюта заболевания значительно повышает почечную выживаемость и снижает смертность пациентов.

Ключевые слова: атипичный гемолитико-уре米ческий синдром, тромботическая микроангиопатия, хроническая болезнь почек, генетические мутации

Abstract

The aim of this retrospective study was to comparatively analyze the clinical course and outcomes of aHUS with genetic complement abnormalities using both our own data and published literature.

Materials and methods. This retrospective study included 55 patients with aHUS (mean age 36.4 ± 8.9 years, 56% male, 44% female) treated between January 2014 and August 2024 at the Moscow Scientific and Practical Center of Nephrology and Pathology of Transplanted Kidney of Moscow City Hospital No 52.

Results. Genetic abnormalities were identified in 61% of patients with aHUS. The most frequently detected variants were *CFHR3/CFHR1* (29%), *C3* (20%) and *CFH* (15%). Patients with and without genetic mutations did not differ significantly in sex, age, presence of the full TMA triad, malignant arterial hypertension (МАН), or extrarenal manifestations ($p>0,05$). Cardiac involvement was more common in patients with *CFH* variants (24%), and intestinal involvement was more frequent in patients with *CFHR3/CFHR1* (56%); however these differences did not reach statistical significance ($p>0,05$). Five-year renal survival did not differ significantly between patients with or without genetic mutations (50% vs. 65%, respectively, $p=0,413$), or depending on the presence of MAH (38% vs. 64%, $p=0,08$) or extrarenal manifestations (43% vs. 64%, $p=0,17$). All patients with *CFH* mutation experienced loss of renal function within 5 years despite treatment with eculizumab. A significant improvement in renal survival was observed only in patients who initiated eculizumab therapy within first month of disease onset, compared with those who started treatment after a month or later (89% vs. 11%, respectively, $p=0,0001$). The five-year mortality rate among patients with aHUS was 7%. Mortality did not differ significantly based on the presence of genetic abnormalities (0% vs. 16%, $p=0,295$), MAH (33% and 6%, $p>0,5$) or extrarenal manifestations (14% vs. 0%, $p=0,451$).

Conclusions. Demographic and clinical characteristics did not differ significantly between patients with or without complement-related genetic abnormalities. A pronounced decrease in renal survival was observed found in patients with *CFH* mutations compared with those carrying *CFHR1/CFHR3* or without genetic mutations. Five-year renal survival and mortality rate were not significantly associated with other genetic variants, MAH, or extrarenal involvement. Early initiation of eculizumab therapy – within the first month after disease onset – markedly improved renal outcomes and reduces mortality.

Key words: atypical hemolytic uremic syndrome, thrombotic microangiopathy, chronic kidney disease, genetic mutations

Введение

Атипичный гемолитико-уре米ческий синдром (аГУС) – редкое заболевание прогрессирующего течения, представляющее собой системную тромботическую микроангиопатию (ТМА) вследствие

хронической неконтролируемой активации альтернативного пути комплемента [1, 2, 3]. Классические проявления включают тромбоцитопению, микроангиопатическую гемолитическую анемию и острое повреждение почек, хотя нередко поражаются и другие органы.

Одним из проявлений аГУС является злокачественная артериальная гипертензия (ЗАГ), ассоциированная с микрососудистыми тромбозами в почках и активацией ренин-ангиотензиновой системы. ЗАГ характеризуется резким повышением систолического или диастолического давления (>180 мм рт.ст. или 120 мм рт.ст., соответственно), сопровождающимся ишемическим поражением органов-мишеней, таких как сетчатка глаза, почки, сердце и головной мозг. Поражение почек, связанное с ЗАГ, приводит к развитию почечной недостаточности с микроangiопатической гемолитической анемией [1, 2, 4-6].

Экстраперitoneальные проявления аГУС могут затрагивать многие системы органов, включая периферическую и центральную нервную систему, желудочно-кишечный тракт, сердечно-сосудистую систему, кожу, легкие, а также глаза [7]. При этом частота этих проявлений, в том числе в зависимости от возраста, может варьировать в широком диапазоне – от отдельных наблюдений до 50-79% [8-11], и их тщательный мониторинг при аГУС имеет важное значение для своевременной оценки состояния пациента и решения вопроса о лечении, направленного на снижение риска смерти.

Как известно, основным механизмом развития аГУС является хроническая неконтролируемая активация системы комплемента, приводящая к повреждению эндотелия сосудов и повреждению органов. Предупреждение этой патологии требует жесткого контроля системы комплемента, поддерживаемого балансом между регуляторами (*CFH*, *CFI* и *CD46*) и активаторами (*C3*, *CFB*) системы комплемента. Примерно у 40-60% пациентов с диагнозом аГУС имеются идентифицируемые патогенные мутации генов факторов комплемента, включая *CFH*, *CFI*, *CD46*, *CFB*, *C3* или *THBD*. Кроме того, аутоантилена к *CFH*, которые в большинстве случаев связаны с делециями *CFHR3/CFHR1* (complement factor H-related proteins – белки, ассоциированные с фактором H), ответственны примерно за 10-20% случаев аГУС [8, 12, 13].

Применение экулизумаба позволило существенно улучшить результаты лечения аГУС, в частности повысить почечную выживаемость и снизить смертность пациентов [11, 13-15]. Тем не менее, все еще остается некоторая категория пациентов, у которых в условиях действия этого препарата исходом болезни являются смерть либо диализ-потребная почечная недостаточность.

Целью нашего ретроспективного исследования явился сравнительный анализ клинических проявлений и исходов аГУС у пациентов с различными генетическими мутациями и без них.

Материалы и методы

В исследование включены 55 пациентов с установленным диагнозом аГУС, 31 мужчина (56%)

и 24 женщины (44%) в возрасте от 22 до 59 лет (средний возраст $36,4 \pm 8,9$ лет), наблюдавшихся на базе МГНПЦ нефрологии и патологии трансплантированной почки МКНИЦ больница №52 в период с января 2014 г. по август 2023 г. Из 55 пациентов у 31 в анамнезе была трансплантация почки (ТП). В большинстве случаев диагноз аГУС был диагностирован клинически без выполнения биопсии почки, лишь 17 пациентам выполнялось морфологическое исследование, подтвердившее ТМА (8 биопсий собственных почек и 9 биопсий почечных трансплантатов, ПТ). 11 пациентам диагноз аГУС был подтвержден после получения результатов генетического анализа, когда они уже находились на лечении программным гемодиализом и обследовались перед планируемой ТП. Среди 31 пациента после ТП у 18 пациентов диагноз аГУС был установлен до ТП, у 13 пациентов – после ТП. При этом среди 13 пациентов, которым диагноз был верифицирован после ТП, у 2 пациентов установлен *de novo* аГУС (у одной пациентки заболевание в собственных почках – нефронофтиз Фанкони, у другой – болезнь тонких базальных мембранных), у 11 пациентов – рецидив аГУС в ПТ. Пациенты с рецидивом аГУС в ПТ исходно перед трансплантацией были с диагнозами «нефропатия неясной этиологии, гипертонический нефросклероз и хронический гломерулонефрит без морфологической верификации». Развитие картины ТМА в ПТ, исключение других причин ТМА, тщательный сбор анамнеза заболевания в собственных почках и генетический анализ позволили верифицировать аГУС этим пациентам.

Из медицинской документации пациентов для настоящего исследования анализировались следующие данные: демографические показатели, сведения о длительности заболевания на момент верификации диагноза, наличие триады ТМА на момент дебюта заболевания, данные о ЗАГ и экстраперitoneальных проявлениях аГУС (поражение сердца, ЦНС, кишечника, легких, глаз), а также сведения о потребности в заместительной почечной терапии и сроке начала лечения экулизумабом от дебюта заболевания. Кроме того, регистрировались результаты генетического анализа системы комплемента.

Генетический анализ крови был выполнен методом секвенирования нового поколения (NGS, next generation sequencing) на платформе Illumina Hi Seq 2500 в ООО «ГЕНОТЕК» по панели аГУС (*CD46*, *CFB*, *CFH*, *CFHR1*, *CFHR2*, *CFHR3*, *CFHR4*, *CFHR5*, *CFI*, *DGKE*, *PIGA*, *THBD*, *C3*, *ADAMTS13*, *CAPG*, *C2*, *MMAHC*, *INF2*, *VTN*). Каждой обнаруженной мутации (или варианту генов согласно современной формулировке в генетических исследованиях) присваивалась одна из пяти категорий патогенности или доброкачественности согласно рекомендациями ACMG (American College of Medical Genetics).

Статистический анализ выполнен на базе пакета IBM Statistics SPSS v.23. Количественные данные в случае приближенно нормального распределения представлялись в виде $M \pm SD$, где M -среднее, SD -стандартное отклонение. Для переменных с распределением, отличным от нормального, вычислялись медиана и интерквартильный размах (Ме-медиана, ИКР – интерквартильный размах: [25 процентиль; 75 процентиль]. Достоверность различий определялась при нормальном распределении параметров по t -критерию Стьюдента. При распределении отличном от нормального, использовался U-критерий Манна-Уитни. Для сравнения качественных показателей применялся критерий χ^2 Пирсона (при необходимости, с поправкой Йетса). Различие считали достоверным при $p < 0,05$. Почечная выживаемость и выживаемость пациентов оценивали с помощью кривых Каплана-Майера.

Результаты

У 34 из 55 пациентов (61%) определялись мутации в системе комплемента (Рисунок 1), 15 из которых (27%) сочетались с мутациями в системе гемостаза. Кроме того, у 6 пациентов (11%) обнаружены изолированные мутации в системе коагуляции, а у 2 пациентов (4%) – изолированные мутации *ADAMTS13*.

Среди 34 пациентов с мутациями, ассоциированными с аГУС, чаще всего (у 16 пациентов) наблюдались делеции *CFHR3* и *CFHR1* (Рисунок 2а), при этом доминировали гетерозиготные варианты (у 13 пациентов), а гомозиготные делеции были выявлены лишь у 3 пациентов. У 11 пациентов обнаружены мутации *C3* (у 2 пациентов – патогенные,

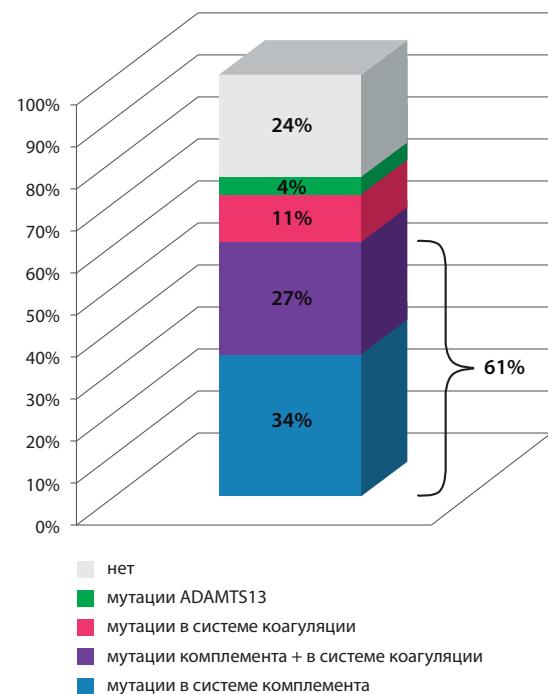


Рис. 1. Генетические мутации у пациентов с аГУС

Fig. 1. Genetic mutations in aHUS patients

у 1 – вероятно патогенные, у 8 пациентов – варианты генов с неоднозначной клинической значимостью), которые у большинства пациентов были гетерозиготными (10 из 11). У 8 пациентов выявлены мутации *CFH*: у 3 пациентов – патогенные, у 1 – вероятно патогенные и у 4 – с неоднозначной клинической значимостью; 3 мутации были гомозиготными, 5 – гетерозиготными.

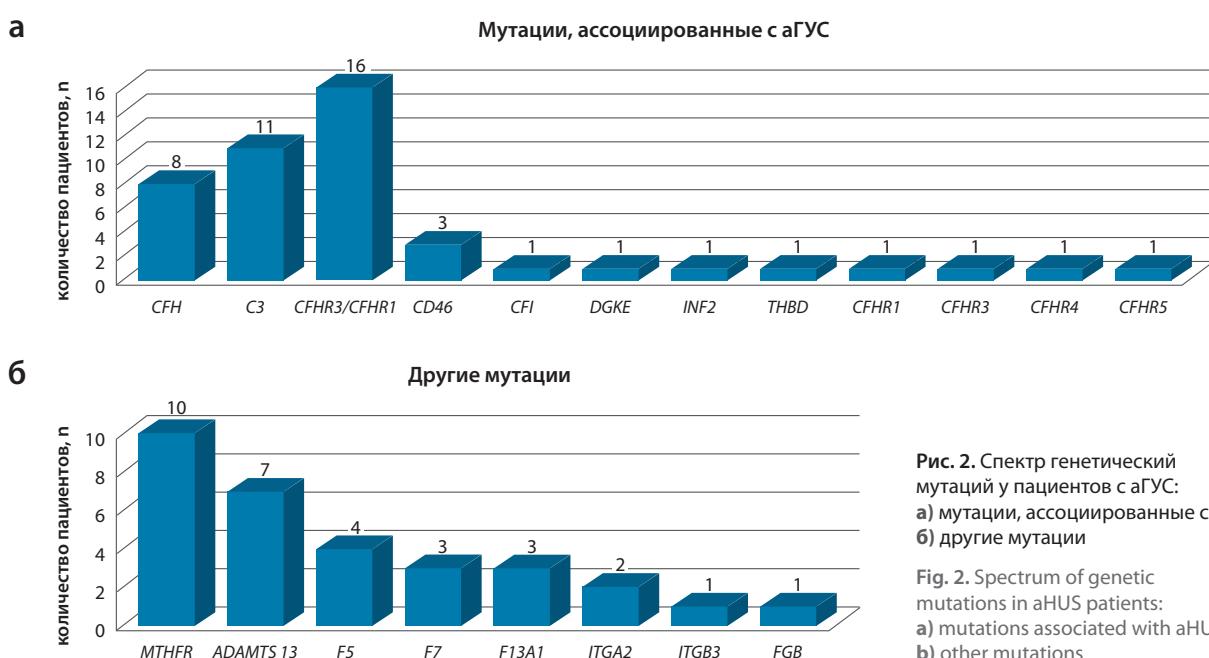


Рис. 2. Спектр генетических мутаций у пациентов с аГУС:
а) мутации, ассоциированные с аГУС;
б) другие мутации

Fig. 2. Spectrum of genetic mutations in aHUS patients:
a) mutations associated with aHUS;
b) other mutations

Наряду с этим у 23 пациентов были обнаружены мутации, не имеющие связи с развитием аГУС, но ассоциированные с системой гемостаза, причем чаще всего это были мутации *MTHFR* (10 пациентов) и *ADAMTS13* (7 пациентов). При этом активность последнего исследовалась в обязательном порядке у всех пациентов на этапе диагностики аГУС и превышала 40%, что позволяло исключить диагноз тромботическая тромбоцитопеническая пурпур (ТТП). Также у наших пациентов примерно с одинаковой частотой выявлялись мутации *F5*, *F7*, *F13A1* (Рисунок 2б).

При сравнении демографических и клинических данных пациентов с выявленными мутациями аГУС и без них значимых различий частоты изученных параметров в выделенных группах обнаружено не было (Таблица 1). Тем не менее, как следует из представ-

ленных данных, обращает на себя внимание более высокая, но все же не достигающая статистической значимости частота ЗАГ и поражений ЦНС у пациентов без выявленных мутаций аГУС (48% и 26%, $p=0,112$ и 33% и 12%, $p=0,062$ соответственно).

При анализе пациентов с мутациями *CFH*, *C3*, *CFHR3/CFHR1* статистически значимых различий клинических и демографических данных также не было обнаружено, что, однако, может быть обусловлено небольшим количеством наблюдений. Тем не менее, обратили на себя внимание некоторые различия по экстравенальным проявлениям аГУС у этих пациентов (Таблица 2). Так, поражение сердца несколько чаще наблюдалось при мутации *CFH* (24%), а поражение кишечника – при мутациях *CFHR3/CFHR1* (56%). Однако эти данные требуют дальнейшего изучения.

Таблица 1 | Table 1

Демографические и клинические показатели у исследованных больных в зависимости от наличия или отсутствия мутаций аГУС
Demographic and clinical parameters in the studied patients depending on aHUS mutations

	Всего (55 пациентов)	Мутации аГУС (34 пациента)	Без мутаций аГУС (21 пациент)	<i>P</i> *
Пол, м, <i>n</i> (%)	31 (56%)	17 (50%)	14 (67%)	0,23
Возраст дебюта, лет Ме [ИКР]	30 [22,9; 36,2]	28,6 [22,3; 35,4]	30,6 [27,4; 37,3]	0,47
Полная триада ТМА, <i>n</i> (%)	38 (69%)	23 (68%)	15 (71%)	0,77
ЗАГ, <i>n</i> (%)	19 (35%)	9 (26%)	10 (48%)	0,1
Экстравенальные проявления, <i>n</i> (%)	35 (64%)	20 (59%)	15 (71%)	0,35
Поражение сердца, <i>n</i> (%)	25 (45%)	15 (44%)	10 (48%)	0,878
Поражение кишечника, <i>n</i> (%)	9 (16%)	6 (18%)	3 (14%)	0,711
Поражение ЦНС, <i>n</i> (%)	11 (20%)	4 (12%)	7 (33%)	0,062
Поражение легких, <i>n</i> (%)	3 (5%)	2 (6%)	1 (5%)	0,841
Поражение глаз, <i>n</i> (%)	5 (9%)	3 (9%)	2 (10%)	0,958

* *p* – значимость различий между группами в зависимости от наличия или отсутствия мутаций аГУС.

Таблица 2 | Table 2

Демографические и клинические показатели у пациентов с мутациями *CFH*, *C3*, *CFHR3/CFHR1*
Demographic and clinical characteristics in patients with *CFH*, *C3*, *CFHR3/CFHR1* mutations

	<i>CFH</i> (8 пациентов)	<i>C3</i> (11 пациентов)	<i>CFHR3/CFHR1</i> (16 пациентов)
Пол, м, <i>n</i> (%)	4 (50%)	6 (55%)	10 (63%)
Возраст дебюта, лет Ме [ИКР]	30,5 [23,5; 37,2]	26,3 [25,1; 42,9]	29 [17,9; 35,2]
Полная триада ТМА (<i>n</i> =38), <i>n</i> (%)	6 (16%)	6 (16%)	11 (29%)
ЗАГ (<i>n</i> =19), <i>n</i> (%)	2 (11%)	4 (21%)	4 (21%)
Экстравенальные проявления (<i>n</i> =35), <i>n</i> (%)	6 (17%)	5 (14%)	10 (29%)
Поражение сердца (<i>n</i> =25), <i>n</i> (%)	6 (24%)	5 (20%)	5 (20%)
Поражение кишечника (<i>n</i> =9), <i>n</i> (%)	0	0	5 (56%)
Поражение ЦНС (<i>n</i> =11), <i>n</i> (%)	1 (9%)	0	2 (18%)
Поражение легких (<i>n</i> =3), <i>n</i> (%)	0	1 (33%)	1 (33%)
Поражение глаз (<i>n</i> =5), <i>n</i> (%)	2 (40%)	1 (20%)	1 (20%)

Почечная выживаемость была проанализирована в группе из 30 пациентов, лечившихся экулизумабом по поводу аГУС в нативных почках, после исключения из нее случаев лечения экулизумабом после ТП, а также пациентов на программном гемодиализе, получавших экулизумаб в связи с тяжелыми экстравенальными проявлениями аГУС. Пятилетняя почечная выживаемость у пациентов с генетическими мутациями аГУС и без них статистически значимо не различалась и составила 50% и 65% соответственно, $p=0,413$ (Рисунок 3а). При анализе почечной выживаемости в зависимости от наиболее распространенных мутаций аГУС было обнаружено, что все пациенты с мутациями *CFH* быстро утратили функцию почек, несмотря на проводимое лечение экулизумабом (Рисунок 3б). При этом статистически значимая разница пятилетней почечной выживаемости выявлена у пациентов с мутациями *CFH* в сравнении с пациентами с мутациями *CFHR3/CFHR1* и без генетических мутаций (0 *vs.* 86% и 65% соответственно, $p<0,05$). Интересно, что пятилетняя почечная выживаемость пациентов с *CFHR3/CFHR1* оказалась даже несколько выше, чем у пациентов без генетических мутаций (86% *vs.* 65% соответственно, $p=0,25$).

Почечная выживаемость у пациентов с ЗАГ была более, чем в полтора раза ниже у пациентов с ЗАГ, чем у пациентов без нее (38% *vs.* 64%, $p=0,08$), однако эта разница еще не достигала статистической значимости ($p=0,08$), что может быть обусловлено небольшим количеством пациентов (Рисунок 3в).

У пациентов с экстравенальными проявлениями и без них почечная выживаемость достоверно не различалась (43% *vs.* 64%, $p=0,17$) (Рисунок 3г).

В большей степени на пятилетнюю почечную выживаемость влияли сроки начала лечения экулизумабом (Рисунок 3д). Так при начале лечения экулизумабом в течение первого месяца от дебюта заболевания пятилетняя почечная выживаемость составляла 89%, в то время как при старте терапии в сроки более 1 месяца она оказывалась эффективной только в 11% случаев ($p=0,0001$).

Смертность пациентов с аГУС во всей группе пациентов в течение 5 лет наблюдения составила 7% и ее показатель не зависел от наличия или отсутствия генетических мутаций (100% *vs.* 84%, $p=0,295$) (Рисунок 4а). Различий в выживаемости пациентов с мутациями *CFH*, *C3*, *CFHR3/CFHR1* и без них также не было обнаружено (80% *vs.* 91% *vs.* 93% *vs.* 89%, $p>0,5$) (Рисунок 4б).

Несмотря на то, что выживаемость пациентов с ЗАГ и без нее статистически значимо не различалась ($p>0,5$), однако при наличии ЗАГ она была в 1,4 раза ниже, чем при ее отсутствии (67% и 94%, соответственно) (Рисунок 4в).

Наличие экстравенальных проявлений аГУС снижало пятилетнюю выживаемость пациентов до 86% *vs.* 100%, но эта разница также не достигала

статистической значимости ($p=0,451$). При анализе поражения органов-мишеней как экстравенальных проявлений аГУС снижение выживаемости наблюдалось у пациентов с поражением сердца (70%) и ЦНС (73%), $p=0,05$ и 0,07, соответственно (Рисунок 5г и 5д).

Особенно обратило на себя внимание значение времени начала лечения экулизумабом, которое статистически значимо влияло на выживаемость пациентов: в случае раннего начала лечения пятилетняя выживаемость составила 100%, а в случае позднего лечения – 53% ($p=0,006$) (Рисунок 4е).

Обсуждение

По данным мировой литературы генетические мутации в системе комплемента обнаруживаются почти у двух третей пациентов с диагнозом аГУС [8, 12, 16-19]. С этими данными согласуются и результаты нашего собственного исследования, выявившего мутации в системе комплемента у 61% пациентов. При этом чаще всего наблюдались делеции *CFHR3/CFHR1* (47,1%), которые у большинства пациентов были гетерозиготными (81,2%). На втором месте по частоте следовали мутации *C3* и лишь на третьем месте – мутации *CFH*, что несколько отличается от результатов европейских регистров, согласно которым мутации *CFH* встречаются у 25-30% пациентов с аГУС [20, 21], мутации *C3* – определяются примерно в 2-10% случаев, мутации *CD46* – в 10-15%, мутации *CFB* у 1-2% пациентов [20, 22]. Следует подчеркнуть, что проведенное в РФ исследование среди детей с аГУС подтвердило общность их генетического профиля с европейской когортой. Так, наиболее часто у детей определялись мутации в генах *CFH* (17,1%), *C3* (12,9%) и *CD46* (12,9%), реже – *CFI* (7,1%), *THBD* (5,7%), *CFB* (1,4%) и делеции *CFHR3/CFHR1* были преимущественно гомозиготными (77,8%) [13, 19].

В то же время, по данным общенационального эпидемиологического исследования М. Fujisawa и соавторов [14], включавшего 118 пациентов с клинически диагностированным аГУС за период с 1998 по 2016 гг. в Японии, наиболее частыми генетическими аномалиями были *C3* (31%), тогда как частота вариантов *CFH* была относительно низкой (10%), что полностью отличается от данных стран Запада. Таким образом, наши данные в известной мере занимают промежуточное место между странами Запада и Японии: в нашем исследовании частота мутаций *C3* составила 20%, мутаций *CFH* – 15%.

В нашем исследовании у одного из пациентов определялась мутация *THBD*, которая согласно мировым данным может быть причиной аГУС в 3-4% случаев, и у одного пациента имела место мутация *DGKE*, которая ассоциирована с аГУС примерно у трети пациентов в возрасте до 1 года и может про-

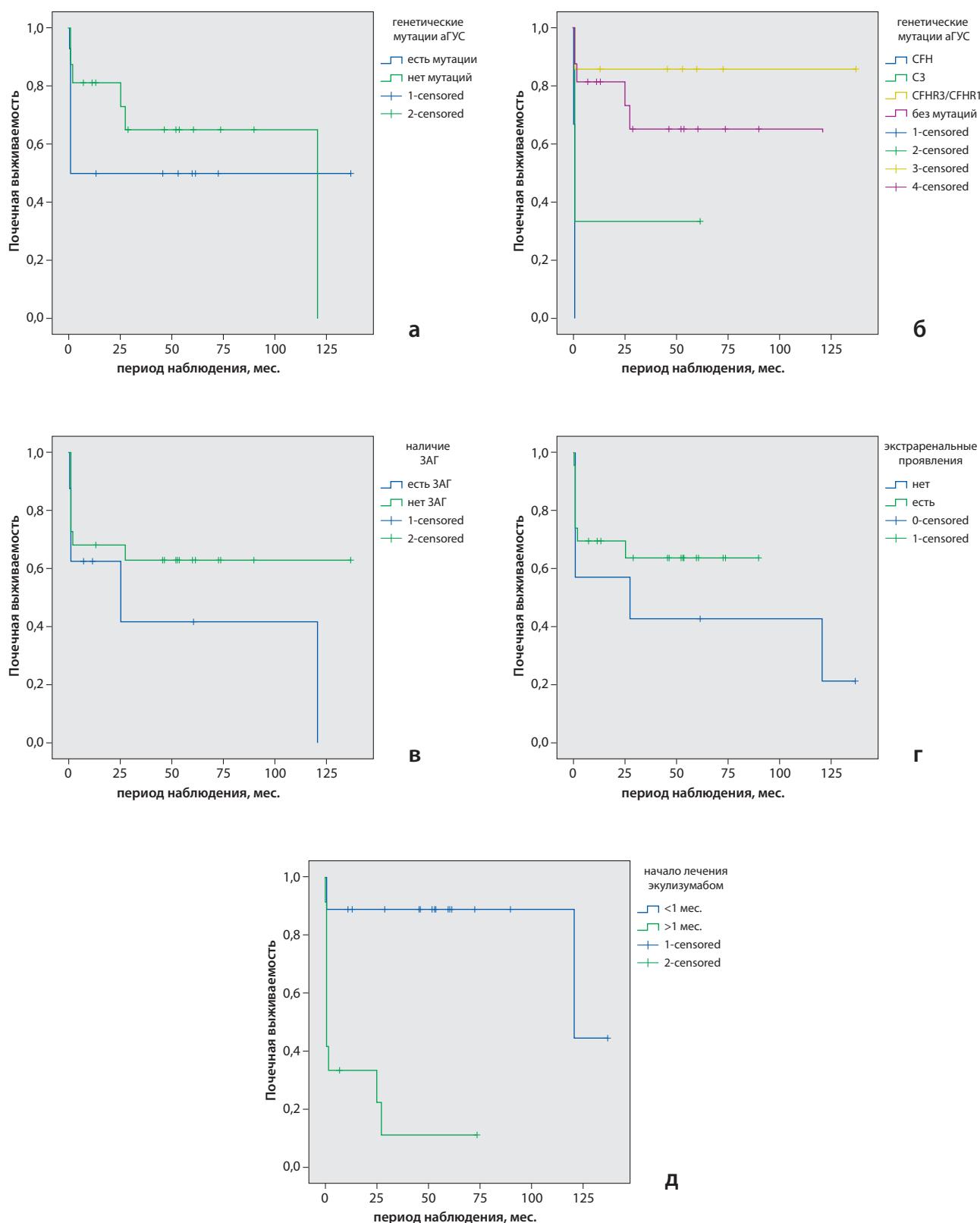


Рис. 3. Почечная выживаемость у пациентов с аГУС: а) в зависимости от наличия или отсутствия генетических мутаций; б) в зависимости от варианта генетических мутаций; в) в зависимости от наличия или отсутствия ЗАГ; г) в зависимости от экстаренальных проявлений аГУС; д) в зависимости от времени начала лечения экулизумабом

Fig. 3. Renal survival in aHUS patients: а) depending on genetic mutations; б) depending on the type of genetic mutations; в) depending on MAG; д) depending on extrarenal manifestations of aHUS; е) depending on the time of initiation of eculizumab treatment

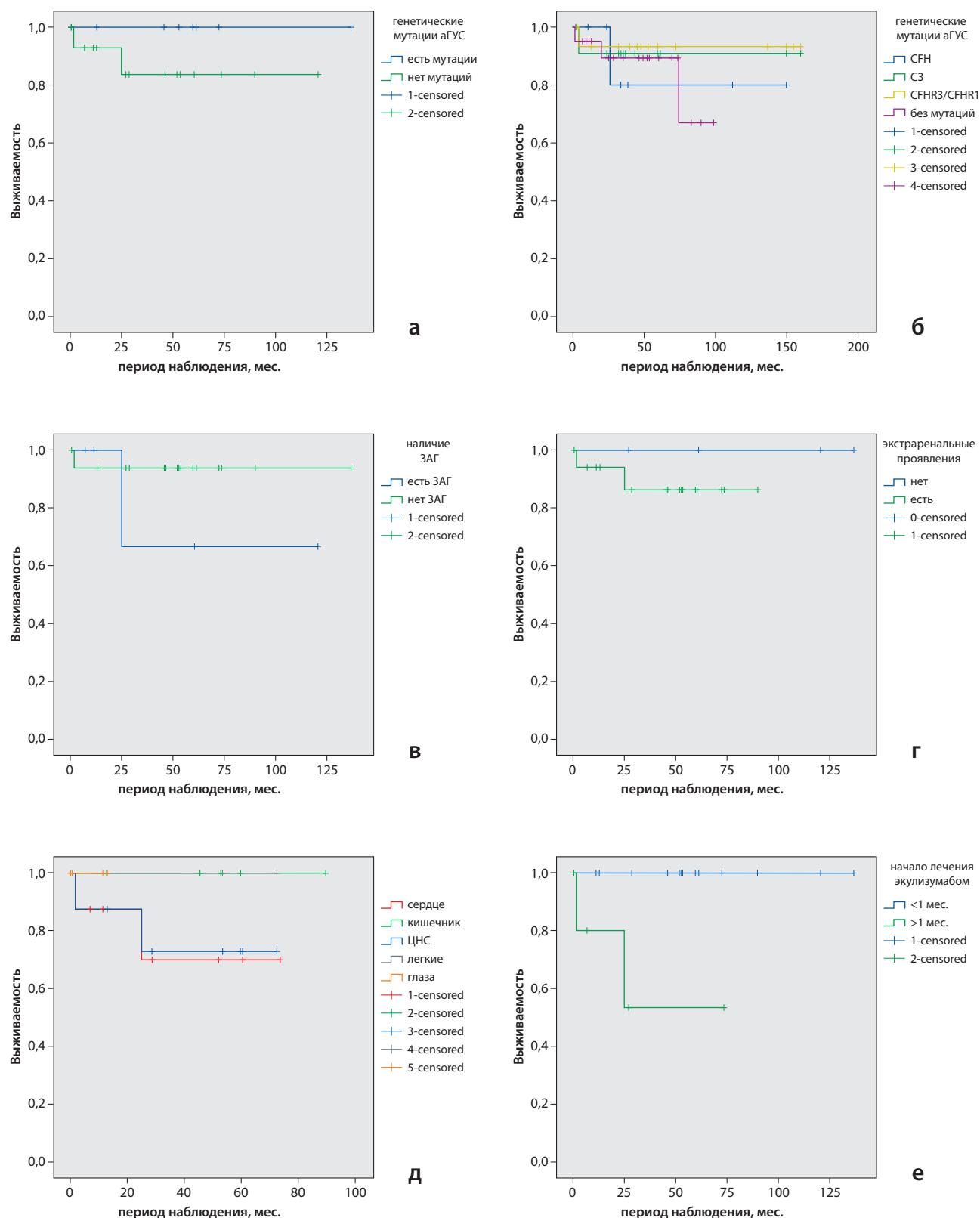


Рис. 4. Выживаемость пациентов с аГУС: а) в зависимости от наличия или отсутствия генетических мутаций; б) в зависимости от варианта генетических мутаций; в) в зависимости от наличия или отсутствия ЗАГ; г) в зависимости от экстракраниальных проявлений аГУС; д) в зависимости от поражения различных органов при аГУС; е) в зависимости от времени начала лечения экулизумабом

Fig. 4. Survival of aHUS patients: a) depending on genetic mutations; b) depending on the type of genetic mutations; c) depending on MAG; d) depending on extrarenal manifestations of aHUS; e) depending on the time of initiation of eculizumab treatment

являться протеинурией и эритроцитурией еще задолго до развития характерной картины ТМА и диагностики аГУС [23].

Общепризнанным частым проявлением аГУС является ЗАГ. По данным испанского регистра аГУС ЗАГ присутствовала у 53% (28 из 55 пациентов) [4], согласно французскому регистру – у 55% пациентов (76 из 137 пациентов) [5]. Однако в нашем исследовании ЗАГ выявлялась несколько реже – лишь в 35% случаев (19 из 55 пациентов).

Заслуживают внимания также результаты французского исследования, согласно которому частота мутаций аГУС у пациентов в сочетании с ЗАГ ниже в сравнении с таковой у пациентов без ЗАГ, хотя выявляемые различия и не достигают статистической значимости (51,3% vs. 67%, $p=0,06$) [5]. Эти данные согласуются и с нашими результатами, согласно которым частота мутаций аГУС у пациентов в сочетании с ЗАГ составляет только 26%, но при отсутствии ЗАГ она достигает 48%, хотя эти различия также не достигают статистической значимости ($p=0,1$).

Согласно зарегистрированным данным экстраперенальные проявления аГУС наблюдаются примерно у 20% пациентов [10, 12, 24], но в нашем исследовании они выявлялись существенно чаще – в 64% случаев (у 35 из 55 пациентов). Столь существенный разброс данных может быть обусловлен тем, что аГУС является орфанным заболеванием и в литературе внепочечные поражения описаны в небольших сериях случаев или обзорах литературы. Кроме того, в большинстве регистров оцениваются экстраперенальные проявления лишь в начальной фазе заболевания (до 6 месяцев), тогда как повреждения органов могут продолжаться и в хронической фазе заболевания. В частности, в исследовании F.Schaefer с соавт. [11], представляющем данные 851 пациента с аГУС, внепочечные проявления оценивались в обеих фазах заболевания, при этом в начальной фазе они наблюдались у 19-38% пациентов (в зависимости от пораженного органа), тогда как в хронической – в 12-23%. Наши наблюдения также свидетельствуют в пользу преобладания экстраперенальных проявлений аГУС в начальной фазе заболевания в сравнении с хронической (45% vs. 18%, т.е. 25 и 10 пациентов, соответственно).

Вопрос о связи отдельных мутаций комплемента с экстраперенальными проявлениями аГУС в настоящее время находится в стадии изучения, и все еще небольшое количество пациентов в каждой группе мутаций ограничивает его решение.

В исследовании M. Noris и соавт., включавшем 273 пациента с аГУС, сердечно-сосудистые проявления наблюдались у 3-10% пациентов [10, 12]. По данным упомянутого выше исследования F. Schaefer с соавт. [11], они регистрировались у 33% пациентов в начальной фазе аГУС и только у 18% в хронической. В нашем исследовании поражение сердца наблюдалось у 45% (25) пациентов.

По существующим представлениям риск сердечно-сосудистых событий зависит от генетических мутаций системы комплемента. Так пациенты с мутациями *CFH*, антителами к *CFH*, усиленной функцией *C3* или мутациями *CFB* наиболее подвержены сердечно-сосудистым проявлениям аГУС [10]. Эти осложнения наблюдаются примерно у 20% пациентов с мутациями *CFH* [16], возникая чаще всего в дебюте заболевания или вскоре после него. В 10% случаев с сердечными осложнениями ассоциированы аутоантитела к *CFH* [10]. В исследовании L.T. Roumenina [25] среди 14 пациентов с аГУС, являющихся носителями мутации *C3*, восемь пациентов (60%) имели сердечно-сосудистые проявления, причем у 7 из 8 пациентов это была дилатационная кардиомиопатия со снижением функции левого желудочка. При этом интересно, что сердечная недостаточность возникала в начале аГУС у 6 пациентов, тогда как у 2 остальных пациентов кардиомиопатия развилась через 2 и 6 месяцев после гематологической ремиссии. В исследовании X.M. Эмировой с соавторами частота сердечно-сосудистых проявлений в детской популяции составляла 36,4-63,9% в зависимости от набора генетических мутаций [19]. В наблюдавшейся нами группе пациентов поражение сердца чаще всего выявлялось в случаях мутаций *CFH* (24%, 6 пациентов), и с одинаковой частотой оно возникало у пациентов с мутациями *C3* и делециями *CFHR3/CFHR1* (по 20%, 5 пациентов).

Неврологические симптомы описаны при аГУС у 8-28% пациентов [8, 9, 11]. Столь значительный разброс встречаемости этой патологии может быть объяснен особенностями разных когорт пациентов (в том числе, их количества и возрастного состава). Так в ряде исследований чаще поражение ЦНС наблюдалось у детей (16% vs. 8% в исследовании V. Fremaux-Bacchi [8], 28% в исследовании N. Besbas [9], 31,2-55,6% в исследовании X.M. Эмировой [19]). В уже упоминавшемся крупном исследовании F. Schaefer с соавт. [11] поражение нервной системы регистрировалось примерно с одинаковой частотой у детей и взрослых (24% и 25% соответственно). В нашем исследовании выявлялись сходные показатели – поражение ЦНС диагностировано у 20% пациентов.

Частота выявления желудочно-кишечных проявлений аГУС тоже сильно разнится в разных исследованиях. Так в турецком исследовании N. Besbas с соавт. [9] желудочно-кишечные проявления наблюдались у 10% пациентов детского возраста с аГУС, а в исследовании F. Schaefer с соавт. [11] они обнаруживались у 48% детей и 33% взрослых, в исследовании X.M. Эмировой – у 52,8-71,4% детей [19]. В нашем исследовании поражение кишечника диагностировано у 16% пациентов.

Желудочно-кишечные проявления при аГУС часто связаны с гомозиготными генетическими делециями *CFHR3/CFHR1*, что приводит к образова-

нию аутоантител к *CFH*. Аутоантитела к *CFH* могут даже служить биомаркером риска и тяжести поражения желудочно-кишечного тракта при аГУС [7]. Среди пациентов с антителами к *CFH* желудочно-кишечные проявления могут возникать более чем у 80% пациентов [26]. Среди наших 16 пациентов с делециями *CFHR3/CFHR1* поражение кишечника было выявлено у 5 пациентов (31%). А если рассматривать всех пациентов с поражением кишечника, то на долю пациентов с делециями *CFHR3/CFHR1* приходилось 56% пациентов.

Согласно международным регистрам и базам данных пациентов с аГУС риск развития терминальной почечной недостаточности (ТПН) в течение 5 лет весьма вариабелен [11, 20-23, 27-29]. Так, по данным F. Schaefer с соавт. [11], пятилетняя почечная выживаемость без ТПН составляет 51%, и при этом она не различается в зависимости от наличия или отсутствия мутаций системы комплемента ($p=0,833$), что согласуется и с нашими результатами (50% vs. 65%, $p=0,4$).

Однако различия почечной выживаемости начинают выявляться при верификации генетической мутации. Так при мутации *CFH* 70-80% пациентов достигают ТПН за 5-летний срок, при мутациях *CFI* – 45-60%, *CFB* – 70%, *C3* – 45-65%, *CFHR3/CFHR1* – 30-63%, *CD46* – 10-50% [20-23, 27-29]. Согласно нашим данным, почечные исходы были наиболее неблагоприятными при мутациях *CFH* – ТПН развивалась у 100% пациентов. Несколько лучшие почечные исходы были у пациентов с мутациями *C3*, при которых частота ТПН достигали 67%. А в группе пациентов с делециями *CFHR3/CFHR1* ТПН развивалась только у 14% пациентов к пятому году наблюдения.

При анализе почечной выживаемости у пациентов с аГУС с ЗАГ и без нее статистически значимых различий обнаружено не было [4, 5], что согласуется и с нашими результатами (38% vs. 64%, $p=0,08$), однако в нашем исследование все-таки прослеживается тенденция к снижению выживаемости при наличии ЗАГ.

Выживаемость пациентов с аГУС значительно улучшилась при применении в качестве лечения экулизумаба. Кроме того, не было обнаружено существенных различий в выживаемости пациентов при использовании терапии плазмобменами по сравнению с группами без экулизумаба и без плазмообменов [15].

В японском исследовании [14] общая смертность составила 5,4% среди 104 пациентов с аГУС при среднем сроке наблюдения 2,5 года (от 1 месяца до 54 лет) после первого эпизода аГУС. Смертность

пациентов в острой фазе составила 3,3%. Никакой разницы в уровне смертности в острой фазе между различными мутациями не наблюдалось.

Эти результаты схожи и с нашими данными, в которых общая смертность составила 7% при сроке наблюдения 5 лет. Также не было обнаружено разницы в выживаемости пациентов с мутациями *CFH*, *C3*, *CFHR3/CFHR1* и без генетических мутаций, а также с наличием или отсутствием ЗАГ и экстравенальных проявлений ($p>0,5$). Смертность у пациентов достоверно различалась только в зависимости от времени начала лечения экулизумабом: к концу срока наблюдения все пациенты, которым лечение было начато в течение 1-го месяца заболевания, остались живы, а все 6 умерших пациентов были в группе пациентов со сроком начала лечения более 1 месяца. Это еще раз подтверждает необходимость как можно более раннего начала патогенетической терапии экулизумабом у пациентов с аГУС.

Заключение

Частота генетических мутаций у пациентов с аГУС в нашем исследовании сопоставима с мировыми данными и составила 61%. Пациенты с генетическими мутациями и без них не различались по полу, возрасту, наличию полной триады ТМА, ЗАГ и экстравенальным проявлениям. Поражение сердца несколько чаще наблюдалось у пациентов с *CFH*, а поражение кишечника – у пациентов с *CFHR3/CFHR1*, но эти различия не достигали статистической значимости.

Пятилетняя почечная выживаемость статистически не различалась у пациентов с генетическими мутациями и без них. Однако 100% пациентов с мутациями *CFH* в течение 5 лет утратили функцию почек, несмотря на проводимое лечение экулизумабом. ЗАГ и экстравенальные проявления не влияли на пятилетнюю почечную выживаемость. Значимо выше почечная выживаемость была лишь у пациентов, начавших лечение в течение первого месяца от начала заболевания в сравнении с пациентами с началом лечения экулизумабом более, чем через месяц.

В нашем исследовании смертность у пациентов с аГУС в течение 5 лет наблюдения составила 7%, что соотносится с результатами других исследователей. Уровень смертности не различался у пациентов с генетическими мутациями и без них, наличием ЗАГ и экстравенальных проявлений. Значимо повышало выживаемость пациентов только время начала лечения экулизумабом в течение первого месяца от постановки диагноза.

Источник финансирования:

Исследование выполнено в рамках научно-практического проекта в сфере здравоохранения и медицины ДЗМ (заявка №2002-27/23) «Применение инновационных подходов к расширению листа ожидания донорской почки, подготовке пациентов к трансплантации (включая больных тромботической микроangiопатией, ТМА) и ведению реципиентов в ранний посттрансплантационный период» при финансовой поддержке гранта АНО «Московский центр инновационных технологий в здравоохранении».

Funding source:

The study was carried out within the framework of the scientific and practical project in the field of healthcare and medicine of the Moscow Health Department (application No. 2002-27/23) "Application of innovative approaches to expanding the waiting list for a donor kidney, preparing patients for transplantation (including patients with thrombotic microangiopathy (TMA)) and managing recipients in the early post-transplant period" with financial support from a grant from the ANO "Moscow Center for Innovative Technologies in Healthcare".

Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests:

The authors declare no conflict of interest.

Вклад авторов:

ЕСИ – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста; НАТ – концепция и дизайн исследования, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи; ЕСС – редактирование, утверждение окончательного варианта статьи; ОНК – концепция и дизайн исследования, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи; НФФ – редактирование, утверждение окончательного варианта статьи; ВЕВ – сбор и обработка материала; ВАБ – сбор и обработка материала; ЛЮА – сбор и обработка материала.

Author's contribution:

ESI – research concept and design, collecting and processing material, statistical analysis of data, writing of the article; NAT – research concept and design, editing, approval of the final version of the article; ESS – editing, approval of the final version of the article; ONK – research concept and design, editing, approval of the final version of the article; NFF – editing, approval of the final version of the article; VEV – collecting and processing material; VAB – collecting and processing material; LYUА – collecting and processing material.

Информация об авторах:

Иванова Екатерина Сергеевна – к.м.н., врач-нефролог нефрологического отделения №1 ГБУЗ «МКНИЦ больница 52 ДЗМ»; <https://orcid.org/0000-0001-7407-5695>, e-mail: katerineiv@mail.ru.

Томилина Наталья Аркадьевна – д.м.н., проф., зав. кафедры нефрологии ФПДО ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» МЗ РФ, врач-нефролог клинико-диагностического нефрологического отделения ГБУЗ «МКНИЦ больница 52 ДЗМ», <https://orcid.org/0000-0002-3603-8524>, e-mail: natomilina@yandex.ru

Столяревич Екатерина Сергеевна – д.м.н., проф. кафедры нефрологии ФПДО ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» МЗ РФ, врач-патологоанатом отделения патологической анатомии ГБУЗ «МКНИЦ больница 52 ДЗМ», <https://orcid.org/0000-0002-0402-8348>, e-mail: Stolyarevich@yandex.ru.

Котенко Олег Николаевич – д.м.н., главный внештатный специалист нефролог ДЗМ, руководитель Научно-практического центра нефрологии и патологии трансплантированной почки ГБУЗ «МКНИЦ больница 52 ДЗМ»; <https://orcid.org/0000-0001-8264-7374>, e-mail: olkotenko@yandex.ru

Фролова Надия Фроловна – к.м.н., заместитель главного врача по нефрологической помощи ГБУЗ «МКНИЦ больница 52 ДЗМ», доцент кафедры нефрологии ФПДО ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» МЗ РФ; <http://orcid.org/0000-0002-6086-5220>, e-mail: nadiya.frolova@yandex.ru

Виноградов Владимир Евгеньевич – заведующий консультативно-диагностическим нефрологическим отделением ГБУЗ «МКНИЦ больница 52 ДЗМ»; <https://orcid.org/0000-0002-0184-346X>, e-mail: vino-gradoff@yandex.ru

Бердинский Виталий Андреевич – заведующий нефрологическим отделением №4 и дневным стационаром ГБУЗ «МКНИЦ больница 52 ДЗМ»; <https://orcid.org/0000-0001-5966-0415>, e-mail: vitaly.berdinsky@yandex.ru

Арtyухина Людмила Юрьевна – к.м.н., заведующая нефрологическим отделением №1 ГБУЗ «МКНИЦ больница 52 ДЗМ»; <https://orcid.org/0000-0003-3353-1636>, e-mail: arlyu-1404@yandex.ru

Author's information:

Ekaterina S. Ivanova, <https://orcid.org/0000-0001-7407-5695>, e-mail: katerineiv@mail.ru

Natalia A. Tomilina, <https://orcid.org/0000-0002-3603-8524>, e-mail: natomilina@yandex.ru

Ekaterina S. Stolyarevich, <https://orcid.org/0000-0002-0402-8348>, e-mail: Stolyarevich@yandex.ru

Oleg N. Kotenko, <https://orcid.org/0000-0001-8264-7374>, e-mail: olkotenko@yandex.ru

Nadiya F. Frolova, <http://orcid.org/0000-0002-6086-5220>, e-mail: nadiya.frolova@yandex.ru

Vladimir E. Vinogradov, <https://orcid.org/0000-0002-0184-346X>, e-mail: vino-gradoff@yandex.ru

Vitaly A. Berdinsky, <https://orcid.org/0000-0001-5966-0415>, e-mail: vitaly.berdinsky@yandex.ru

Lyudmila Yu. Artyukhina, <https://orcid.org/0000-0003-3353-1636>, e-mail: arlyu-1404@yandex.ru

Список литературы

1. Fakhouri F, Zuber J, Fremeaux-Bacchi V, Loirat C. Haemolytic uraemic syndrome. Lancet. 2017;390:681-696. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30062-4
2. Campistol JM, Arias M, Ariceta G et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. Nefrologia. 2015;35:421-447. DOI: 10.1016/j.nfro.2015.07.005
3. Козловская НЛ. Атипичный гемолитико-уре米ческий синдром: современные представления о патогенезе, клинике, подходах к диагностике и лечению. Тромбоз, гемостаз и реология. 2019; № 4(80): 13-20. [Kozlovskaya NL. Atypical hemolytic uremic syndrome: current understanding of the pathogenesis, clinic, approaches to diagnosis and treatment. Thrombosis, Hemostasis and Rheology. 2019; № 4(80): 13-20] DOI: 10.25555/THR.2019.4.0895 (In Russian)
4. Carero 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
5. 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): 2501-2511. DOI:10.3324/haematol.2019.216903
6. Cremer A, Amraoui F, Lip GY et al. From malignant hypertension to hypertension-MOD: a modern definition for an old but still dangerous emergency. J Hum Hypertens. 2016; 30(8): 463-466. DOI:10.1038/jhh.2015.112
7. Formeck C, Swiatecka-Urban A. Extra-renal manifestations of atypical hemolytic uremic syndrome. Pediatr Nephrol. 2019; 34: 1337-1348. DOI: 10.1007/s00467-018-4039-7
8. Fremeaux-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
9. Besbas N, Gulhan B, Soylemezoglu O et al. Turkish pediatric atypical hemolytic uremic syndrome registry: initial analysis of 146 patients. BMC Nephrol. 2017;18(1):6. Published 2017 Jan 5. DOI: 10.1186/s12882-016-0420-6
10. Noris M, Remuzzi G. Cardiovascular complications in atypical haemolytic uraemic syndrome. Nat Rev Nephrol. 2014; 10(3):174-180. DOI: 10.1038/nrneph.2013.280
11. Schaefer F, Ardissono G, Ariceta G et al. Clinical and genetic predictors of atypical hemolytic uremic syndrome phenotype and outcome. Kidney Int. 2018; 94(2):408-418. DOI:10.1016/j.kint.2018.02.029
12. 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. Clin J Am Soc Nephrol. 2010; 5(10):1844-1859. DOI:10.2215/CJN.02210310
13. Эмирова ХМ, Панкратенко ТЕ, Вахитов ВК и соавт. Клинические особенности течения и исходы атипичного гемолитико-уре米ческого синдрома, ассоциированного с антителами к фактору Н. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2024; 103(1): 123-137. [Emirova KhM, Pan-
- kratenko TE, Vakhitov VK et al. Atypical hemolytic-uremic syndrome associated with antibodies to factor H. Pediatria n.a. G.N. Speransky. 2024; 103 (1): 123-137] DOI 10.24110/0031-403X-2024-103-1-123-137 (In Russian)
14. Fujisawa M, Kato H, Yoshida Y et al. Clinical characteristics and genetic backgrounds of Japanese patients with atypical hemolytic uremic syndrome. Clin. Exp. Nephrol. 2018; 22:1088-1099. DOI: 10.1007/s10157-018-1549-3
15. Krishnappa V, Gupta M, Elrifai M et al. Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Meta-Analysis of Case Reports Confirms the Prevalence of Genetic Mutations and the Shift of Treatment Regimens. Ther Apher Dial. 2018; 22(2):178-188. DOI:10.1111/1744-9987.12641
16. Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. N Engl J Med. 2009; 361(17):1676-1687. DOI:10.1056/NEJMra0902814
17. Демьянова КА, Козловская НЛ, Боброва ЛА и соавт. Генетические особенности взрослых пациентов с атипичным гемолитико-уре米ческим синдромом в России. Нефрология и диализ. 2018;20(1):41-47. [Demyanova KA, Kozlovskaya NL, Bobrova LA et al. The genetic characteristics of adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome in Russia. Nephrology and Dialysis. 2018;20(1):41-47] DOI:10.28996/1680-4422-2018-1-41-47 (In Russian)
18. Барапов АА, Зверев ДВ, Эмирова ХМ и соавт. Клиническая и генетическая характеристика российских детей с атипичным гемолитико-уре米ческим синдромом. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2017; 96 (2): 65-73. [Baranov AA, Zverev DV, Emirova HM et al. Clinical and genetic characteristics of russian children with atypical hemolytic uremic syndrome. Pediatr n.a. G.N. Speransky. 2017; 96 (2): 65-73] (In Russian)
19. Эмирова ХМ, Красько ОВ, Абасеева ТЮ и соавт. Генетически-фенотипический профиль детей с атипичным гемолитико-уре米ческим синдромом. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2024; 103 (4): 8-24. [Emirova KhM, Krasko OV, Abaseyeva TYu et al. Genetic and phenotypic profile of pediatric patients with atypical hemolytic-uremic syndrome. Pediatr n.a. G.N. Speransky. 2024; 103 (4): 8-24] DOI: 10.24110/0031-403X-2024-103-4-8-24 (In Russian)
20. Bu F, Zhang Y, Wang K et al. Genetic Analysis of 400 Patients Refines Understanding and Implicates a New Gene in Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. J Am Soc Nephrol. 2018;29(12):2809-2819. DOI:10.1681/ASN.2018070759
21. Hofer J, Giner T, Józsi M. Complement factor H antibody-associated hemolytic uremic syndrome: pathogenesis, clinical presentation, and treatment. Semin Thromb Hemost. 2014;40(4):431-443. DOI:10.1055/s-0034-1375297
22. Bresin E, Rurrali E, Caprioli J et al. Combined complement gene mutations in atypical hemolytic uremic syndrome influence clinical phenotype. J Am Soc Nephrol. 2013;24(3):475-486. DOI:10.1681/ASN.2012090884
23. Lemaire M, Frémeaux-Bacchi V, Schaefer F et al. Recessive mutations in DGKE cause atypical hemolytic-uremic syndrome. Nat Genet. 2013;45(5):531-536. DOI:10.1038/ng.2590
24. Hofer J, Rosales A, Fischer C, Giner T. Extra-renal manifes-

- tations of complement-mediated thrombotic microangiopathies. *Front Pediatr.* 2014;2:97. Published 2014 Sep 8. DOI:10.3389/fped.2014.00097
25. *Roumenina LT, Frimat M, Miller EC et al.* A prevalent C3 mutation in aHUS patients causes a direct C3 convertase gain of function. *Blood.* 2012;119(18):4182-4191. DOI:10.1182/blood-2011-10-383281
26. *Dragon-Durey MA, Sethi SK, Bagga A et al.* Clinical features of anti-factor H autoantibody-associated hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(12):2180-2187. DOI:10.1681/ASN.2010030315
27. *Rodríguez de Córdoba S, Hidalgo MS, Pinto S, Torrajada A.* Genetics of atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS). *Semin Thromb Hemost.* 2014;40(4):422-430. DOI:10.1055/s-0034-1375296
28. *Feitz WJC, van de Kar NCAJ, Orth-Höller D et al.* The genetics of atypical hemolytic uremic syndrome. *Med Genet.* 2018;30(4):400-409. DOI:10.1007/s11825-018-0216-0
29. *Zhang T, Lu J, Liang S et al.* Comprehensive Analysis of Complement Genes in Patients with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Am J Nephrol.* 2016;43(3):160-169. DOI:10.1159/000445127

Дата получения статьи: 14.07.2025

Дата принятия к печати: 26.10.2025

Submitted: 14.07.2025

Accepted: 26.10.2025