

Результаты длительного наблюдения когорты пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом

Т.В. Блинова¹, А.Г. Столяр¹, Д.В. Блинов², С.С. Солодушкин²

¹ ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1»,
620102, Екатеринбург, ул. Волгоградская, д. 185, Российская Федерация

² Уральский Федеральный Университет, 620062, Екатеринбург, ул. Мира, д. 19, Российская Федерация

Для цитирования: Блинова Т.В., Столяр А.Г., Блинов Д.В., Солодушкин С.С. Результаты длительного наблюдения когорты пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом. Нефрология и диализ. 2026. 28(2):227-236. doi: 10.28996/2618-9801-2026-2-227-236

Results of long-term follow-up in patients cohort with atypical hemolytic-uremic syndrome

T.V. Blinova¹, A.G. Stolyar¹, D.V. Blinov², S.I. Soloduchkin²

¹ 1 Regional Clinical Hospital, Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1,
185, Volgogradskaya St., Yekaterinburg, 620102, Russian Federation

² Ural Federal University, 19, Mira St., Yekaterinburg, 620062, Russian Federation

For citation: Blinova T.V., Stolyar A.G., Blinov D.V., Soloduchkin S.I. Results of long-term follow-up in patients cohort with atypical hemolytic-uremic syndrome. Nephrology and Dialysis. 2026. 28(2):227-236. doi: 10.28996/2618-9801-2026-2-227-236

Резюме

Актуальность. Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) как разновидность тромботической микроангиопатии (ТМА), сопряженная с патологией системы комплемента, занимает важное место в структуре поражения почек и связана с высокой вероятностью потери функции почек и поражением других жизненно важных органов.

Цель исследования. Оценить результаты наблюдения и лечения пациентов с аГУС, получающих комплемент-блокирующую терапию (КБТ), в плане общей и почечной выживаемости.

Материалы и методы. Проанализированы истории болезни и амбулаторные карты 25 пациентов с аГУС, наблюдавшихся в отделении нефрологии Областной клинической больницы №1 г. Екатеринбурга с 2014 по 2024 год (10 лет). Применялись методы дифференциальной диагностики данной патологии, а также морфологические (биопсия почки) и генетические (генетическое исследование системы комплемента) методы исследования. В качестве методов лечения использовались: плазмотерапия (трансфузии свежезамороженной плазмы, СЗП и/или плазмообмен), и/или КБТ (экулизумаб).

Статистическая обработка материала, анализ общей и почечной выживаемости проводились с использованием пакета прикладных программ SPSS, версия 24. Для обработки были применены методы описательной статистики, оценка выживаемости по Каплану-Мейеру (с построением соответствующих графиков) и точный критерий Фишера для межгрупповых сравнений.

Результаты. Были выявлены такие триггеры аГУС как: беременность и роды (32%), инфекции (16%), IgA-нефропатия (8%), прием оральных контрацептивов (8%), ингаляционное отравление краской (4%), трансплантация почки (4%). Поражение почек наблюдалось у всех пациентов. Частота экстраренальных поражений у пациентов с аГУС распределялась следующим образом: сердце

Адрес для переписки: Блинова Татьяна Валерьевна
e-mail: tanikonova@yandex.ru

Corresponding author: Tatyana V. Blinova
e-mail: tanikonova@yandex.ru

<https://orcid.org/0009-0004-3475-9784>

и ЦНС – 48% пациентов, ЖКТ – 44%, легкие – 28% пациентов и другие. У 22 пациентов было выполнено генетическое исследование системы комплемента, при этом мутации генов, ассоциированных с аГУС были обнаружены у 12 (54,5%) обследованных пациентов. Среди них: CFH, CFHR1, CFHR3, CFHR5, CFI, CD46, ADAMTS13. Общая выживаемость пациентов составила: однолетняя – 96%, пяти и десятилетняя – 89%. При этом, однолетняя почечная выживаемость составила 100%, пятилетняя 84%. Плазмотерапия в виде трансфузий СЗП была применена у 10 (40%) пациентов, плазмообмен у 16 (64%) пациентов. Специфическая КБТ экулизумабом использовалась у 22 (88%) пациентов. Отмена экулизумаба была связана с высоким риском рецидива ТМА – 36%.

Выводы. При длительном наблюдении когорты 25 пациентов с аГУС, получающих специфическую КБТ, отмечена удовлетворительная общая выживаемость пациентов: однолетняя – 96%, 5-летняя 89%, и почечная выживаемость: однолетняя 100%, 5-летняя 84%.

Ключевые слова: атипичный гемолитико-уремический синдром, система комплемента, тромботическая микроангиопатия, хроническая болезнь почек, почечная выживаемость

Abstract

Introduction. Atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) is a rare form of thrombotic microangiopathy (TMA) associated with dysregulation of the complement system. aHUS take an important place in the spectrum of kidney disease because of the high risk of kidney loss and damage to other vital organs.

Objective. The evaluate the outcomes of follow-up and treatment of patients with aHUS receiving complement-blocking therapy (CBT), with assessment of overall and renal survival.

Materials and methods. Medical records and outpatient charts of 25 patients with aHUS followed at the nephrology department of Yekaterinburg Regional Clinical Hospital No.1 between 2014 and 2024 (10 years) were analyzed. Differential diagnostic methods, as well as morphological (kidney biopsy) and genetic studies (genetic testing of the complement system) studies, were performed. Treatment included plasma therapy (fresh frozen plasma (FFP) transfusions and/or plasma exchange) and/or CBT with eculizumab.

Statistical analysis was performed using SPSS version 24. Descriptive statistics, Kaplan-Meier survival estimates with corresponding graphs, and Fisher's exact test for intergroup comparisons were used.

Results. The identified triggers of aHUS included pregnancy and childbirth (32%), infections (16%), IgA nephropathy (8%), oral contraceptive use (8%), paint inhalation poisoning (4%), and kidney transplantation (4%). Genetic testing of the complement system was performed in 22 patients, and pathogenic variants associated with aHUS were identified in 12 (54.5%) of the examined patients. Overall patient survival rates were 96% at as: 1 year, and 89% at both 5 and 10 years. Renal survival was 100% at 1 year and 84% at 5years. Plasma therapy with FFP transfusions was administrated to 10 (40%) patients, and plasma exchange was performed in 16 (64%) patients. Specific CBT with eculizumab was used in 22 (88%) patients. Discontinuation of eculizumab was associated with a high risk of TMA recurrence (36%).

Conclusion. Long-term follow-up of 25 patients with aHUS receiving specific CBT demonstrated satisfactory overall patient survival (96% at 1 year, 89% at 5 years) and renal survival (100% at 1year, and 84% 5 years).

Key words: atypical hemolytic uremic syndrome, complement system, thrombotic microangiopathy, chronic kidney disease, renal survival

Введение

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) – это орфанное системное заболевание из группы тромботических микроангиопатий (ТМА) с прогрессирующим течением и неблагоприятным прогнозом, в основе которого лежит неконтролируемая активация альтернативного пути комплемента (АПК) наследственной или приобретенной природы, приводящая к генерализованному тромбообразованию в сосудах микроциркуляторного русла [1, 3, 5, 6, 10].

Клинически ТМА проявляется тромбоцитопенией потребления, микроангиопатической гемо-

литической анемией (механический гемолиз), лихорадкой и ишемическим поражением различных органов, главным образом, почек и центральной нервной системы (ЦНС) [1, 3-6, 10].

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) может быть обусловлен генетическими дефектами АПК (у 50-70% пациентов) или наличием аутоантител к фактору Н комплемента (CFH) – анти-телный или аутоиммунный аГУС, который наблюдается примерно в 20% случаев, преимущественно у детей, однако возможен и у взрослых [1, 5, 6].

На сегодняшний день имеется два основных метода лечения пациентов с аГУС: плазмотерапия в виде трансфузий СЗП [7-13, 16, 17] и плазмообмена [2, 7-15] и патогенетическая КБТ с использованием

препарата экулизумаб, блокирующего терминальный фрагмент комплемента [7-9, 11, 17-23, 25, 26-29].

На сегодняшний день работ, демонстрирующих результаты длительного наблюдения и лечения пациентов с аГУС весьма немного [34, 35]. Этим и обусловлено проведение нами данного исследования.

Цель исследования: оценить общий и почечный исходы пациентов с аГУС как результат длительного наблюдения и лечения.

Материалы и методы.

Проведено ретроспективное, когортное, наблюдательное, одноцентровое исследование 25 пациентов с установленным диагнозом аГУС, наблюдавшихся в отделении нефрологии Областной клинической больницы №1 г. Екатеринбурга с 2014 по 2024 год (10 лет). Средний срок наблюдения составил 4 года 11 месяцев, с размахом от 5 мес. и до 10 лет 4 месяцев. Среди пациентов было 15 женщин (60%), и 10 (40%) мужчин. В момент постановки диагноза возраст пациентов колебался от 8 до 70 лет, составив в среднем $33,2 \pm 13,1$ лет.

Диагноз аГУС устанавливали на основании выявления синдрома ТМА (Кумбс-негативная микроангиопатическая гемолитическая анемия, тромбоцитопения, признаки поражения почек или полиорганное поражение) после исключения других первичных и вторичных ТМА: тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, антифосфолипидный синдром, пароксизмальная ночная гемоглобинурия, онкологическая и онкогематологическая патология [3].

9 (36%) пациентам было выполнено морфологическое исследование ткани почки. Показанием к нему являлись: течение болезни без тромбоцитопении, но с повышением ЛДГ, неуточненное острое почечное повреждение, протеинурия без полной картины ТМА.

22 (88%) пациентам было выполнено генетическое исследование системы комплемента методом секвенирования. Расширенная панель мутаций генов, ассоциированных с аГУС, включала в себя: CD46, CFB, CFH, CFHR1, CFHR2, CFHR3, CFHR4, CFHR5, CFI, DGKE, PIGA, THBD, C3, ADAMTS13, SERPINE1, MTHFR, ITGA2, FGB, F13A1, F7, F5, F2, ITGB3, MMACHC, INF2, VTN. В настоящий момент, в соответствии с классификацией ACMG выделяют следующие варианты мутаций: патогенные, вероятно-патогенные, с неопределенным клиническим значением, непатогенные [38-40].

При возможности определялось значение мембраноатакующего комплекса (МАК) плазмы в момент острой ТМА. Показанием для определения МАК являлось: медленная, частичная нормализация гематологических показателей (более 4 недель), повторное ухудшение гематологических показателей, а также ухудшение функции почек на фоне пато-

генетической терапии. Повышение уровня МАК (референсные значения менее 2000 мкЕд/мл) было отмечено у 5 из 8 (62,5%) пациентов.

В качестве методов лечения применялись: плазматерапия (трансфузии свежезамороженной плазмы (СЗП) и/или плазмообмен) и/или комплементблокирующая терапия (экулизумаб). Ответом на плазматерапию или комплементблокирующую терапию (КБТ) считали: гематологический ответ – нормализация числа тромбоцитов, ЛДГ, гаптоглобина крови, почечный ответ – улучшение или нормализация функции почек по уровню креатинина и СКФ, восстановление функции других органов – сердце (улучшение показателя фракции выброса), со стороны ЦНС (купирование неврологической симптоматики), со стороны легких (потребность в ИВЛ, снижение степени дыхательной недостаточности), со стороны печени (нормализация уровня трансаминаз).

Анализ данных проводился с использованием статистического программного обеспечения SPSS-версия 24. Для обработки были применены методы описательной статистики, оценка выживаемости по Каплану-Мейеру (с построением соответствующих графиков) и точный критерий Фишера для межгруппового сравнения. Терминальным событием при расчете почечной выживаемости считали факт начала заместительной почечной терапии в связи с констатацией терминальной почечной недостаточности (ТПН). При расчете почечной выживаемости были исключены пациенты, у которых ТПН развилось до начала терапии экулизумабом.

Результаты

Триггером аГУС в 8 (32%) случаях были беременность и роды (акушерский аГУС), в 4 случаях (16%) – инфекции (грипп, новая коронавирусная инфекция (НКВИ)), ветряная оспа, пневмония). У 2 (8%) пациентов аГУС сочетался с IgA-нефропатией, которая также расценивалась нами в качестве триггера аГУС. Встретились и другие триггеры аГУС: длительный прием оральных контрацептивов – 2 (8%) случая, ингаляционное отравление краской – 1 (4%) случай, трансплантация почки – 1 (4%) случай. Не удалось идентифицировать триггер у 7 (28%) пациентов (рис. 1).

Мутации генов, ассоциированные с аГУС, были обнаружены у 12 (54,5%) пациентов из 22 обследованных. В таблице 1 приведены данные о количестве и характере обнаруженных мутаций [3, 39, 40]:

У 2 (11%) пациенток были выявлены анти-CFH-антитела в титре 2671 и 5678 AU/ml. При этом 1 пациентка из них имела генетическую мутацию системы комплемента (CFHR1, CFHR3) и повышенный уровень МАК. Данная пациентка потеряла функцию почек в момент постановки диагноза, была резистентна к терапии экулизумабом и умерла через 8,5 месяцев наблюдения в результате острого нару-

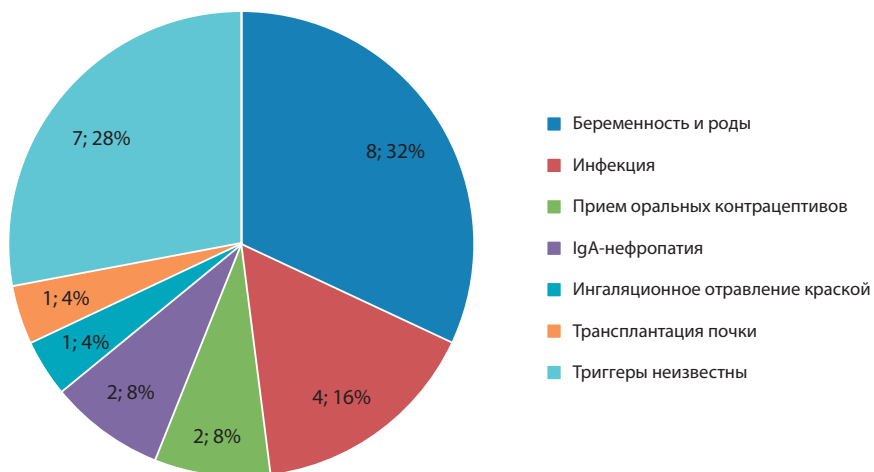


Рис. 1. Триггеры aHUS исследуемой когорты пациентов

Fig. 1. Triggers of aHUS in studied patient cohort

пнения мозгового кровообращения по геморрагическому типу. Вторая пациентка с антителами к фактору Н жива, но достигла терминальной почечной недостаточности, потребовавшей заместительной почечной терапии через 42 мес. (3,5 года) после начала заболевания.

Проведено изучение частоты выявления генетических дефектов комплемента в зависимости от триггера aHUS (табл. 2). Наличие мутаций генов комплемента выявлено у 8 (83,3%) пациенток с акушерским aHUS и у 4 (66,7) пациентов с инфекционным триггером заболевания.

У 4 из 7 пациентов с неидентифицированным триггером были выявлены дефекты в следующих генах системы комплемента: CFH, CFHR5, CD46, CFHR1-CFHR3.

Уровень МАК (с5b9) был определен у 8 (32%) пациентов, из них повышенный уровень МАК был выявлен у 5 пациентов. Значение МАК у этих пациентов колебалось от 1756 до 3064 мкЕд/мл, составляя в среднем 2132 мкЕд/мл.

Все пациенты имели ту или иную степень снижения функции почек в начале наблюдения в виде ОПП – 18 (72%) человек, либо в виде ХБП 5 стадии – 7 (28%) человек. По стадиям ОПП согласно классификации KDIGO пациенты разделились следующим образом: 2 стадия – 1 (6%) пациент, 3 стадия – 16 (88%) пациентов. В дебюте заболевания 18 (72%) пациентов нуждались в заместительной почечной терапии (ЗПТ). К концу наблюдения ЗПТ требовалась 12 (48%) пациентам.

Биопсия почки была проведена 5 пациентам данной когорты. Во всех случаях была получена картина хронической ТМА, в двух случаях в сочетании с IgA нефропатией. Одному пациенту была выполнена трансплантация почки до диагностирования aHUS. У данного пациента произошел рецидив aHUS в трансплантате, что было доказано выявлением по биопсии трансплантата острой и хронической ТМА и обнаружением мутаций в генах, ассоциированных с aHUS: CFHR1, CFHR3, CD 46.

Артериальная гипертензия наблюдалась у 18 пациентов (72%). В том числе пациентов с АГ злокачественного течения наблюдалось 7 человек (39% от числа пациентов с АГ).

На основании полученных и обработанных данных была построена кривая выживаемости пациентов с aHUS в течение 10-летнего периода наблюдения (рис. 2).

За время наблюдения умерли два пациента, продолжительность их жизни с начала наблюдения составила 7 и 45 месяцев. Время наблюдения остальных 23 пациентов составило от 2 до 121 месяцев. Однолетняя выживаемость пациентов была равна 96% (стандартная ошибка 3,42%), а 5-летняя – 89% (стандартная ошибка 10%). Причинами смерти пациентов были геморрагический инсульт (1 пациент) и сепсис (1 пациент).

Таблица 1 | Table 1

Генетические мутации и антитела к фактору Н обследованных пациентов
Genetic variant and anti-factor H antibodies in the examined patients

№ п/п	Название мутаций	Число больных	Вариант
1	CFH	3	Вероятно патогенная
2	CFI	1	Вероятно патогенная
3	CD46 (MCP)	3	Вероятно патогенная
4	Делеция CHFR1-3	5	Вероятно патогенная
5	CHFR3	1	Вероятно патогенная
6	CHFR5	1	Неясное клиническое значение
7	анти-CFH-AT	2	

Таблица 2 | Table 2

Частота выявления генетических дефектов комплемента в зависимости от триггера аГУС
Frequency of complement according to aHUS trigger

Триггеры	Число пациентов в исследуемой когорте		Результаты генетического анализа					
			Пациенты-участники анализа		Патогенные мутации обнаружены		Патогенные мутации не обнаружены	
	Абсолютное число	Процент (%)	Число участников	Процент (%)	Количество случаев	Процент (%)	Количество случаев	Процент (%)
Беременность и роды (акушерский аГУС)	8	32,0%	6	75,0%	4	66,7%	2	33,3%
Острые инфекции (грипп, НКВИ, ветряная оспа, пневмония)	4	16,0%	3	75,0%	2	66,7%	1	33,3%
Лекарственно-индуцированный аГУС	2	8,0%	2з	100,0%	0	0,0%	2	100,0%
IgA-нефропатия	2	8,0%	2	100,0%	0	0,0%	2	100,0%
Ингаляционное отравление краской	1	4,0%	1	100,0%	1	100,0%	0	0,0%
Трансплантация почки	1	4,0%	1	100,0%	1	100,0%	0	0,0%
Пациенты с неустановленным триггером	7	28%	5	57%	4	80 %	1	20%

За весь период наблюдения пациентов утративших функцию почек было 12 человек (48%). При этом следует отметить, что диагноз аГУС семи (28%) из 25 пациентов был установлен уже в период терминальной почечной недостаточности (5 стадия ХБП). Исходя из этого обстоятельства почечная выживаемость была рассчитана для остальных 18 пациентов. Из этих 18 пациентов за период наблюдения постоянная заместительная почечная терапия потребовалась пяти (27,7%). При этом однолетняя выживаемость почек составила 100% (стандартная ошибка равна 0,6%), а 5-летняя – 84% (стандартная ошибка равна 10,5%), соответственно (рис. 3).

Кроме почек наблюдалось поражение других органов. Больше 1 пораженного органа выявлялось у 19 пациентов (76%). При этом поражение сердца определялось у 12 пациентов (48%), ЦНС – у 12 пациентов (48%), ЖКТ – в 11 случаях (44%), легких – у 7 пациентов (28%), поражение мышц – у 3 пациентов (12%), глаз – у 2 пациентов (8%), периферической нервной системы – у 1 пациента (4%), кожи – у 1 пациента (4%) – рисунок 4.

Плазмотерапия в виде трансфузий СЗП была применена у 10 пациентов (40%), а плазмообмен (ПО) у 13 пациентов (52%). Каждому пациенту в среднем было проведено по 6 сеансов ПО. При

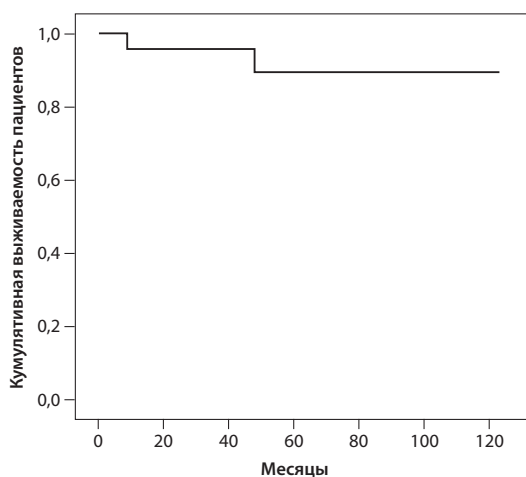


Рис. 2. Выживаемость пациентов с аГУС за 10-летний период наблюдения

Fig. 2. Survival of patients with aHUS during a 10-year follow-up period

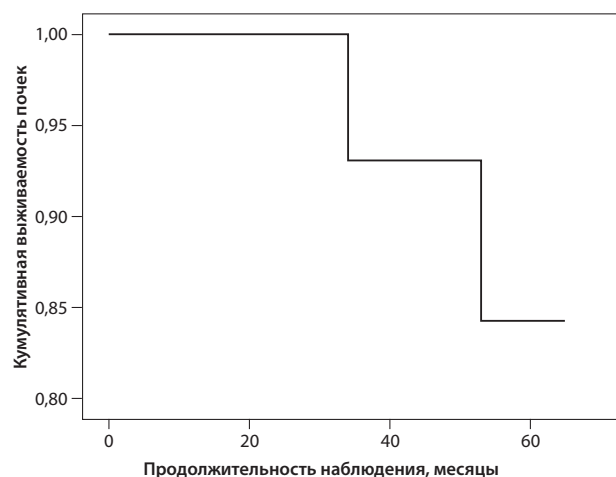


Рис. 3. Почечная выживаемость пациентов с аГУС

Fig. 3. Renal survival in patients with aHUS

этом гематологический и почечный ответ был достигнут у всех пациентов, получивших ПО. Но полный гематологический и почечный ответ был достигнут только у 3 (23%) пациентов. Все пациенты, получившие ПО, были переведены на терапию экулизумабом. При полном ответе на ПО, наступавшим в среднем через 7 сеансов, перевод пациентов на терапию экулизумабом был обусловлен крайне тяжелым дебютом АГУС в виде полиорганной недостаточности.

Комплемент-блокирующая терапия (КБТ) экулизумабом была назначена 22 (88%) пациентам. Гематологический ответ на КБТ наблюдался у 21 (95%) пациента. Почечный ответ на КБТ наблюдался у 14 (64%) пациентов. Сердечный ответ в виде возрастания фракции выброса после назначения КБТ наблюдался у 5 (42%) пациентов из 12 с поражением сердца в результате ТМА.

После постановки диагноза лечение КБТ начинали в сроке от 3 дней до 1 года, в среднем через 43 дня. Гематологический ответ наступал в периоде от 10 дней до 3 мес., в среднем через 28 дней. Почечный ответ наступал в сроке от 7 дней до 4 мес., в среднем через 73 дня.

У 11 пациентов, которые получают экулизумаб без отмены, в среднем длительность терапии составила 3 года 7 месяцев. Из них причинами пролонгирования терапии экулизумабом более 12 месяцев являлись: сохраняющиеся симптомы ТМА – 2 (18,2%) пациента, мутации генов системы комплемента – 6 (54,5%) пациентов, отсутствие восстановления функции почек – 8 (72,7%) пациентов.

Экулизумаб был отменен у 11 из 22 (50%) пациентов по различным причинам: менингит – 1 пациент, отказ пациентов от терапии – 4 человека, течение болезни без ухудшения функции почек – 5 пациентов, 1 – сепсис.

У 4 (36%) пациентов на фоне временной отмены экулизумаба произошел рецидив ТМА. У 2 из этих 4 пациентов определялись аГУС-ассоциированные генетические мутации: CFH, CFHR1,3. Рецидив ТМА после отмены экулизумаба наблюдался в сроке от 3 недель до 6 мес., в среднем через 2,5 мес.

Обсуждение

Основной массив работ, посвященных аГУС, касался до сих пор в основном описания самого заболевания, его дифференциальной диагностики с иными формами ТМА, возможностям комплемент-блокирующей терапии. Исследований, обобщающих опыт наблюдения и лечения

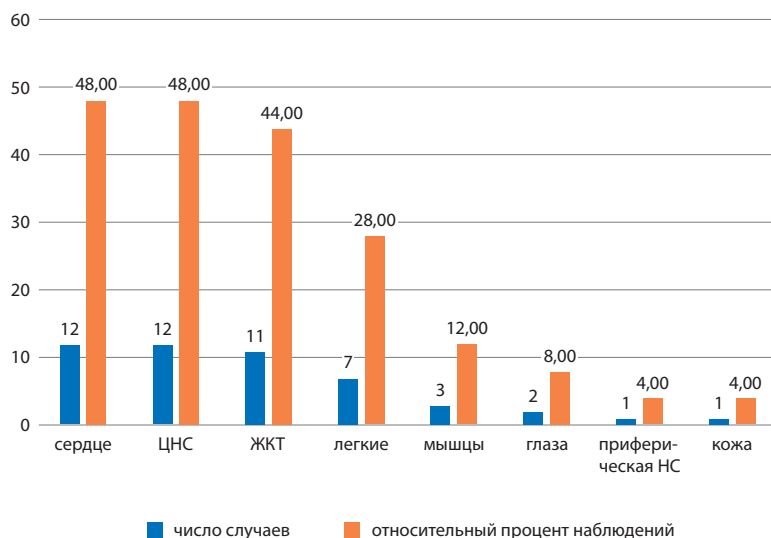


Рис. 4. Экстрапочечное поражение органов у пациентов с аГУС

Fig. 4. Extrarenal organ involvement in patients with aHUS

пациентов с аГУС, пока недостаточно [5, 30, 34, 35, 40].

В статье Christoph Licht и соавторов [30], посвященной характеристике пациентов с аГУС на основе анализа международного регистра аГУС, результаты и выводы частично перекликаются с полученными нами результатами. В частности, авторы данной статьи обращают внимание на точность и уместность сложившейся терминологии, относя к «ассоциированным триггерам» относительно ограниченные по времени события, вызывающие практически немедленное наступление аГУС: беременность, острые инфекции, хирургические вмешательства (например, трансплантация почки), прием лекарств. С другой стороны, термин «ассоциированное клиническое состояние» представляет собой значительно более пролонгированное событие, которое может привести к наступлению аГУС: аутоиммунные заболевания, злокачественные новообразования, хронические инфекции.

Мы сравнили результаты структуры триггеров и клинических состояний, приведенных Christoph Licht и соавт. с результатами нашего исследования и представляем их в виде таблицы (табл. 3).

Существенное различие между количеством элементов в каждой из представленных выборок несколько затрудняет их сравнение. Но сравнение групп по методу Фишера свидетельствует об отсутствии значимых различий между данными, полученными в глобальном регистре и в нашей когорте пациентов, кроме триггера «воздействие лекарственного средства». В глобальном международном регистре доля триггера «воздействие лекарственного средства» для индукции аГУС незначительна (1,7%).

Таблица 3 | Table 3

Структура и удельный вес аГУС-ассоциированных триггеров и клинических состояний
Distribution and frequency of aHUS-associated triggers and clinical conditions

аГУС-ассоциированные триггеры и клинические состояния	Результаты из выборки Global aHus Registry (229 пациентов старше 18 лет)			Результаты данного исследования (25 пациентов)		
	Абсолютное число пациентов	Доля (удельный вес) от общего числа наблюдений	95%-доверительный интервал	Абсолютное число пациентов	Доля (удельный вес) от общего числа наблюдений	95%-доверительный интервал
Злокачественные образования	51	0,223	[0.17055; 0.28220]	0	0	[0.00000; 0.13719]
Акушерский аГУС	53	0,231	[0.17843; 0.29154]	8	0,320	[0.14950; 0.53500]
Острые инфекции	25	0,109	[0.07191; 0.15693]	4	0,160	[0.04538; 0.36083]
Аутоиммунные заболевания	32	0,139	[0.09758; 0.19151]	0	0	[0.00000; 0.13719]
Трансплантация почки	27	0,118	[0.07916; 0.16689]	1	0,04	[0.00101; 0.20352]
Злокачественная гипертензия	18	0,079	[0.04725; 0.12138]	0	0	[0.00000; 0.13719]
Хроническая инфекция	13	0,057	[0.03057; 0.09512]	0	0	[0.00000; 0.13719]
Трансплантация костного мозга	4	0,017	[0.00478; 0.04412]	0	0	[0.00000; 0.13719]
Лекарственно-индуцированный аГУС	4	0,017	[0.00478; 0.04412]	2	0,08	[0.00984; 0.26031]
С3-гломерулопатия	2	0,009	[0.00106; 0.03119]	0	0	[0.00000; 0.13719]
IgA-нефропатия	0	0	[0.00000; 0.01598]	2	0,08	[0.00984; 0.26031]
Ингаляционное отравление краской	0	0	[0.00000; 0.01598]	1	0,04	[0.00101; 0.20352]

В когорте наших пациентов лекарственный триггер заболевания в виде длительного приема оральных контрацептивов был выявлен в 2 случаях (8% от числа наблюдений).

Мы наблюдали 2 случая IgA-нефропатии в сочетании с аГУС (8%), и трактуем данную патологию как аГУС-ассоциированное состояние. При этом у данных пациентов не было выявлено мутаций в генах комплемента. Тем не менее клинические проявления поражения почек в виде протеинурии не нефротического уровня, эритроцитурии и снижения функции почек в виде снижения СКФ до уровня ХБП имелись у данных пациентов до развития клинико-лабораторных проявлений ТМА. В литературе можно обнаружить описания сочетания IgA-нефропатии с аГУС. Например, в статье Matsumura и соавт. [32] представлено сочетание полунной IgA-нефропатии и аГУС у мужчины 42 лет, что привело к развитию терминальной почечной недостаточности, потребовавшей проведения гемодиализа, несмотря на терапию экулизумабом. В то же время, в статье Н.А. Козловской и соавторов [4] описывается клинический случай развития аГУС как «второй болезни» у пациентки, с ранее диагностированным гломерулярным заболеванием почек, что также привело к терминальной почечной недостаточности. На сегодняшний день известно, что система компле-

мента играет немаловажную роль в патогенезе IgA-нефропатии [30, 31, 33], за счет активации альтернативного и лектинового пути комплемента, которые приводят к протеинурии, гематурии и ухудшению функции почек [32].

Мы наблюдали 1 пациента после трансплантации почки с рецидивом аГУС. Диагноз рецидива в трансплантированной почке был установлен при обнаружении картины хронической ТМА трансплантата (при этом показанием для проведения биопсии явилась дисфункция пересаженной почки в сроке 12 мес. после операции) при сопоставлении с результатами генетического анализа (были обнаружены мутации генов CD46 и делеция CFHR 1 и 3). К сожалению, функция трансплантата у данного пациента была утрачена. По данным литературы трансплантация почки у пациентов с аГУС несет значительные риски рецидива заболевания, несмотря на профилактическое применение КБТ [41-43].

Что касается обнаружения мутаций генов, ассоциированных с аГУС и аГУС с антителами к фактору H, мы получили ту же частоту выявляемости мутаций, что и у других авторов – 54%. Несмотря на совершенствование методов генетического исследования, идентифицировать мутации удастся лишь у 50-70% пациентов с аГУС [6, 24].

При анализе доступной нам литературы мы встретили небольшое количество работ, целенаправленно посвященных анализу значений выживаемости пациентов и почек при аГУС. В работе Х.М. Эмировой [5] приведены расчеты общей и почечной выживаемости в группе пациентов детского возраста. Общая пятилетняя выживаемость детей с аГУС составила $89,8\% \pm 2,2\%$. К сожалению, сравнивать выживаемость в когортах пациентов взрослого и детского возрастов не является достаточно корректным.

Однолетняя выживаемость пациентов в нашем исследовании составила 96% (стандартная ошибка 3,42%), а 5-летняя – 89% (стандартная ошибка 10%). В доступной нам литературе мы не обнаружили данных по общей выживаемости взрослых пациентов с аГУС.

В исследовании Brocklebank V. и соавт. [34] пятилетняя кумулятивная почечная выживаемость у пациентов, не получавших комплемент-блокирующей терапии, составила 39,5%, а в группе пациентов, лечившихся экулизумабом, 85,5% (ДИ=2,75-8,90; $p=0,000$). Gilbert R.D. и соавт. [35] сообщают следующие показатели почечной выживаемости в когорте 98 взрослых пациентов с аГУС: однолетняя 58%, а пятилетняя 57%. Но в данной работе нет четких указаний, все ли наблюдаемые пациенты получали терапию экулизумабом.

В проведенном нами исследовании однолетняя почечная выживаемость составила 100% (стандартная ошибка 0,6%), а пятилетняя 84% (стандартная ошибка 10,5%), соответственно. Таким образом, по-

лученные нами данные по 5-летней почечной выживаемости пациентов с аГУС совпадают с данными Brocklebank V. и соавт. [34].

Частота рецидивов при отмене экулизумаба в нашем исследовании составила 36%. По данным литературы процент рецидива при отмене комплемент-блокирующей терапии равнялся 22-23% [36, 37]. Следует отметить, что среди 4 нами наблюдаемых пациентов с рецидивом аГУС после отмены экулизумаба, трое самостоятельно отказывались от приема комплемент-блокирующей терапии.

Выводы: при длительном наблюдении когорты 25 пациентов с аГУС превалирующими триггерами явились беременность и роды – 32% и инфекции – 16%.

аГУС характеризуется кроме поражения почек артериальной гипертензией и экстраренальными поражениями: сердце, ЖКТ, легкие, центральная и периферическая нервная система, мышцы, кожа, орган зрения.

Частота выявления аГУС-ассоциированных мутаций составила 54,5%, при этом частота определения аГУС-ассоциированных мутаций для превалирующих триггеров аГУС – 66,7% – сопоставима с международными данными.

В когорте пациентов, у которых была применена комплемент-блокирующая терапия, отмечена удовлетворительная общая выживаемость: однолетняя – 96%, 5-летняя 89%, а также почечная выживаемость: однолетняя 100%, 5-летняя 84%.

Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests:

The authors declare no conflicts of interest.

Вклад авторов:

Б.Т.В. – концепция и дизайн исследования, общее руководство, окончательное редактирование текста рукописи; С.С.И. – статистическая обработка данных; С.А.Г. – дизайн исследования, сбор и обработка клинических данных, написание исходного варианта текста; Б.Д.В. – дизайн исследования, написание исходного варианта текста.

Author's contribution:

B.T.V. – concept and design of the study, general guidance, final editing of the text of the manuscript; S.S.I. – statistical data processing; S.A.G. – study design, collection and processing of clinical data, writing the original version of the text; B.D.V. – research design, writing the original version of the text.

Информация об авторах:

Блинова Татьяна Валерьевна – врач-нефролог отделения нефрологии Свердловской Областной Клинической больницы №1, <https://orcid.org/0009-0004-3475-9784>, e-mail: tanikonova@yandex.ru

Солодушкин Святослав Игоревич – канд. физ.-мат. наук, доцент кафедры вычислительной математики и компьютерных наук Уральского федерального университета им. первого Президента России Б.Н. Ельцина, <https://orcid.org/0000-0002-1959-5222>, e-mail: s.i.solodushkin@urfu.ru

Столяр Алексей Геннадьевич – д-р мед. наук, заведующий отделением нефрологии Свердловской Областной Клинической больницы №1, <https://orcid.org/0000-0002-2485-9464>, e-mail: ambr375@mail.ru

Блинов Денис Владимирович – канд. эк. наук, доцент кафедры экономики и управления на металлургических и машиностроительных предприятиях института экономики и управления наук Уральского федерального университета им. первого Президента России Б.Н. Ельцина, <https://orcid.org/0009-0003-2187-1710>, e-mail: d.v.blinov@urfu.ru

Author's information:

Blinova Tatyana V., <https://orcid.org/0009-0004-3475-9784>, e-mail: tanikonova@yandex.ru

Solodushkin Svyatoslav I., <https://orcid.org/0000-0002-1959-5222>, e-mail: s.i.solodushkin@urfu.ru

Stolyar Aleksey G., <https://orcid.org/0000-0002-2485-9464>, e-mail: ambr375@mail.ru

Blinov Denis V., <https://orcid.org/0009-0003-2187-1710>, e-mail: d.v.blinov@urfu.ru

Список литературы

1. Козловская НЛ, Добронравов ВА, Боброва ЛА и соавт. Клинические рекомендации по ведению взрослых пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом. Нефрология и диализ. 2023;25(4):465-492. [Kozlovskaya NL, Dobronravov VA, Bobrova LA et al. Clinical guidelines for the management of adult patients with atypical hemolytic-uremic syndrome. *Nephrology and Dialysis*. 2023;25(4):465-492] DOI 10.28996/2618-9801-2023-4-465-492 (in Russian)
2. Коротчаева ЮВ, Козловская НЛ, Моисеев СВ. Комплемент-блокирующая терапия у пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом и вторичной тромбоцитарной микроангиопатией. Клиническая фармакология и терапия. 2023;32(2):7-14 [Korotchaeva YV, Kozlovskaya NL, Moiseev SV. Complement inhibition therapy in patients with atypical hemolytic uremic syndrome and secondary microangiopathies. *Clin Pharmacol Ther* 2023;32(2):7-14]. DOI 10.32756/0869-5490-2023-2-7-14 (in Russian)
3. Коротчаева ЮВ, Козловская НЛ, Демьянова КА и соавт. Атипичный гемолитико-уремический синдром: клиническая картина, диагностика и лечение. Клиническая фармакология и терапия. 2022;31(2):43-50 [Korotchaeva YV, Kozlovskaya NL, Demyanova KA et al. Atypical hemolytic-uremic syndrome: clinical presentation, diagnosis and treatment. *Clin Pharmacol Ther*. 2022; 31(2): 43-50]. DOI 10.32756/0869-5490-2022-2-43-50 (in Russian)
4. Козловская НЛ, Коротчаева ЮВ, Демьянова КА. Атипичный гемолитико-уремический синдром при гломерулопатиях. Клиническое наблюдение и краткий обзор литературы. Нефрология. 2020;24(2):80-87 [Kozlovskaya NL, Korotchaeva YV, Demyanova KA. Atypical hemolytic-uremic syndrome in glomerulopathies. Clinical case and a brief review of literature. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2020; 24(2): 80-87]. DOI 10.36485/1561-6274-2020-24-2-80-87 (in Russian)
5. Эмирова ХМ. Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора мед. наук. Гемолитико-уремический синдром у детей: современные подходы к диагностике, лечению и оценке прогноза. 2024. [Emirova KhM. Avtoreferat dissertatsii na soiskanie uchenoy stepeni doktora med. nauk. Gemolitiko-uremicheskiy sindrom u detey: sovremennye podkhody k diagnostike, lecheniyu i otsenke prognoza. 2024] (In Russian)
6. Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med*. 2009; 361(17):1676-1687. DOI 10.1056/NEJMra0902814.
7. Campistol JM, Arias M, Ariceta G et al. An update for atypical hemolytic uremic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nephrologia*. 2015; 35(5):421-47. DOI 10.1016/j.nefro.2015.07.005
8. Fakbouri F; Fila M; Provôt, F; Delmas, Y et al. Pathogenic Variants in Complement Genes and Risk of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Relapse after Eculizumab Discontinuation. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2017; 12(1):50-59. DOI 10.2215/CJN.06440616
9. Lucy N, Gale DP, Cheesman S et al. Atypical hemolytic uremic syndrome in the eculizumab era: presentation, response to treatment and evaluation of an eculizumab withdrawal strategy. *British Journal of Hematology*. 2019; 186(1) 1:113-124. DOI 10.1111/bjh.15899
10. Gavrilaki E, Anagnostopoulos A, Mastellos DC. Complement in thrombotic microangiopathies: unraveling Ariadne's thread into labyrinth of complement therapeutics. *Front Immunol*. 2019; 10:337. DOI 10.3389/fimmu.2019.00337
11. Greenbaum LA. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Adv Pediatr*. 2014; 61(1):335-356. DOI 10.1016/j.yapd.2014.04.001
12. Fremeaux-Bacchi V, Fakbouri 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.
13. Cheong HI, Jo SK, Yoon SS et al. Clinical practice guidelines for the management of atypical hemolytic uremic syndrome in Korea. *J Korean Med Sci*. 2016; 31(10):1516-1528. DOI 10.3346/jkms.2016.31.10.1516
14. Kato H, Nangaku M, Hataya H et al. Clinical guides for atypical hemolytic uremic syndrome in Japan. *Clin Exp Nephrol*. 2016; 20(4):536-543. DOI 10/1007/s10157-016-1276-6
15. Go RS, Winters JL, Leung N et al. Thrombotic microangiopathy care pathway: a consensus statement for the Mayo Clinic complement alternative pathway – thrombotic microangiopathy (CAP-TMA) disease-oriented group. *Mayo Clin Proc*. 2016; 91(9):1189-1211. DOI 10.1016/j.mayocp.2016.05.015
16. Lee H, Kang E, Kang HG et al. Consensus regarding diagnosis and management of atypical hemolytic uremic syndrome. *Korean J Intern Med*. 2020; 35(1):25-40. DOI 10.3904/kjim.2019.388
17. Campistol JM, Arias M, Ariceta G et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nephrologia*. 2015; 35(5):421-447. DOI 10.1016/j.nefro.2015.07.005
18. Clark WF. Thrombotic microangiopathy: current knowledge and outcomes with plasma exchange. *Semin Dial*. 2012; 25(2):214-219. DOI 10.1111/j.1525-139X.2011.01035.x
19. Fox LC, Cobney SJ, Kausman JY et al. Consensus opinion on diagnosis and management of thrombotic microangiopathy in Australia and New Zealand. *Nephrology (Carlton)*. 2018; 23(6):507-517. DOI 10.1111/nep.13234
20. Michael M, Elliott EJ, Craig JC et al. Interventions for hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J*

Kidney Dis. 2009; 53(2):259-72. DOI 10.1053/j.ajkd.2008.07.038

21. *von Baeyer H.* Plasmapheresis in thrombotic microangiopathy-associated syndromes: review of outcome data derived from clinical trials and open studies. *Ther Apher.* 2002; 6(4):320-328. DOI 10.1046/j.1526-0968.2002.00390.x
22. *Coppo P, Bussel A, Charrier S et al.* High-dose plasma infusion versus plasma exchange as early treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic-uremic syndrome. *Medicine (Baltimore).* 2003; 82(1):27-38. DOI 10.1097/00005792-200301000-00003
23. *Loirat C, Grnir A, Sellier-Leclerc AL et al.* Plasmatherapy in atypical hemolytic uremic syndrome. *Semin Thromb Hemost.* 2010; 36(6):673-681. DOI 10.1055/s-0030-1262890
24. *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
25. *Cofield R, Kukreja A, Bedard K et al.* Eculizumab reduces complement activation, inflammation, endothelial damage, thrombosis, and renal injury markers in aHUS. *Blood.* 2015; 125(21):3253-62. DOI 10.1182/blood-2014-09-600411
26. *Legendre CM, Licht C, Muus P et al.* Terminal complement inhibitor Eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med.* 2013; 368(23):2169-2181. DOI 10.1056/NEJMoa1208981
27. *Licht C, Greenbaum LA, Muus P et al.* Efficacy and safety of Eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. *Kidney Int.* 2015; 87(5):1061-1073. DOI 10.1038
28. *Pugh D, O'Sullivan ED, Dutbie EA et al.* Interventions for atypical haemolytic uraemic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021; 3(3):CD012862. DOI 10.1002/14651858. CD012862. pub2
29. *Bernuy-Guevara C, Chebade H, Muller YD et al.* The Inhibition of Complement System in Formal and Emerging Indications: Results from Parallel One-Stage Pairwise and Network Meta-Analyses of Clinical Trials and Real-Life Data Studies. *Biomedicines.* 2020; 8(9):355. DOI 10.3390/biomedicines8090355
30. *Licht C, Al-Dakkak I, Anokhina K et al.* Characterization of patients with aHUS and associated triggers or clinical conditions: A Global aHUS Registry analysis. *Nephrology (Carlton).* 2024; 29 (8):519-527. DOI 10.1111/nep.14304
31. *Tesar V, Radhakrishnan J, Charu V et al.* Challenges in IGA nephropathy management: an era of complement inhibition. *Kidney Int Rep.* 2023; 8(9):1730-1740. DOI 10.1016/j.ekir.2023.06.010
32. *Matsumura D, Tanaka A, Nakamura T et al.* Coexistence of atypical hemolytic uremic syndrome and crescentic IgA nephropathy treated with eculizumab: a case report. *Clin Nephrol Case Stud.* 2016; 4:24-28. DOI 10.5414/CNCS108889

33. *Le Stang MB, Gleeson PJ, Daba MR et al.* Is complement the main accomplice in IgA nephropathy? From initial observations to potential complement-targeted therapies. *Mol Immunol.* 2021; 140:1-11. DOI 10.1016/j.molimm.2021.09.010
34. *Brocklebank V, Walsh PR, Smith-Jackson K et al.* Atypical hemolytic uremic syndrome in the era of terminal complement inhibition: an observational cohort study. *Blood.* 2023; 142:1371-1386. DOI 10.1182/blood.2022018833
35. *Gilbert RD, Al-Dakkak I, Boothe C et al.* Demographics and baseline disease characteristics of UK patients within the global aHUS registry. *BMC Nephrol.* 2025; 26(1):434. DOI 10.1186/s12882-025-04321-x
36. *Fakhouri F, Fila M, Hummel A et al.* Eculizumab discontinuation in children and adults with atypical hemolytic-uremic syndrome: a prospective multicenter study. *Blood.* 2021; 137(18):2438-2449. DOI 10.1182/blood.2020009280
37. *Ariceta G et al.* Eculizumab discontinuation in atypical haemolytic uraemic syndrome: TMA recurrence risk and renal outcomes. *Clinical Kidney Journal.* 2021; 14 (9):2075-2084. DOI 10.1093/ckj/sfab005
38. *Kearney HM, Thorland EC, Brown KK et al.* American College of Medical Genetics standards and guidelines for interpretation and reporting of postnatal constitutional copy number variants. *Genet Med.* 2011; 13(7):680-685. DOI 10.1097/GIM.0b013e3182217a3a
39. *Connaughton DM, Bhai P, Isenring P et al.* Genotypic analysis of a large cohort of patients with suspected atypical hemolytic uremic syndrome. *Journal of Molecular Medicine.* 2023; 101:1029-1040. DOI 10.1007/s00109-023-02341-4
40. *Акаева МИ, Козловская НА, Боброва ЛА, и соавт.* Клиническая характеристика и генетический профиль системы комплемента при почечной ТМА у пациентов с тяжелыми формами артериальной гипертензии. *Терапевтический архив.* 2024; 96 (6):571-579. [Акаева МИ, Козловская НА, Боброва ЛА, et al. Clinical characteristics and genetic profile of the complement system in renal TMA in patients with severe arterial hypertension. *Therapeutic Archive.* 2024; 96(6):571-579] (In Russ.) DOI: 10.26442/00403660.2024.06.202724
41. *Duineveld C, Bouwmeester RN, Wijnsma KL et al.* Eculizumab Rescue Therapy in Patients With Recurrent Atypical Hemolytic Uremic Syndrome After Kidney Transplantation. *Kidney Int Rep.* 2023; 8(4):715-726. DOI 10.1016/j.ekir.2023.01.016
42. *Duineveld C, Glover EK, Bouwmeester RN et al.* Kidney Transplantation in Patients With aHUS: A Comparison of Eculizumab Prophylaxis Versus Rescue Therapy. *Transplantation.* 2025; 109(3):511-518. DOI 10.1097/TP.0000000000005135
43. *Modelli de Andrade LG, Contti MM, Nga HS et al.* Long-term outcomes of the Atypical Hemolytic Uremic Syndrome after kidney transplantation treated with eculizumab as first choice. *PLOS One.* 2017; 12(11):e0188155. DOI 10.1371/journal.pone.0188155

Дата получения статьи: 23.08.2024

Дата принятия к печати: 01.03.2026

Submitted: 23.08.2024

Accepted: 01.03.2026